

ACTION DIURÉTIQUE DES SUCRES

EN

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 12 Janvier 1900

PAR

J. ARROUS

PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE

Né à Perpignan, le 7 Novembre 1873

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et quai du Verdanson

1900

A mon très cher Maître

M. LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ DELEZENNE

J. ARROUS.

A mon Président de Thèse

A mon Maître

M. LE PROFESSEUR HÉDON

A M. LE PROFESSEUR VILLE

J. ARROUS.

VIII

en le quittant, de lui dire que son souvenir restera dans notre cœur et que rien de ce qui le touche ne nous laissera indifférent.

Ce n'est pas sans regrets que nous nous séparons des camarades au milieu de qui nous avons vécu notre vie d'étudiant, plus particulièrement des excellents cœurs que furent pour nous nos amis Henric et Denoyés.

INTRODUCTION

Behal, *Traité de Chimie organique*, définit les sucres, « des corps à saveur sucrée, renfermant plusieurs fonctions alcool ».

Dans une série de recherches que j'ai poursuivies au laboratoire de Physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier, j'ai étudié les propriétés diurétiques d'un certain nombre de substances qui répondent à la définition générale des sucres telle que l'a formulée Behal. En adoptant la division donnée par cet auteur, on peut classer les substances dont nous allons nous occuper de la façon suivante :

SUCRES	Fonctions exclusivement alcooliques	{ Erythrite Mannite Dulcite
	Alcools polyvalents à fonctionsaldé- hydriques ou cétosiques	{ Pentoses { Arabinose Isodulcite Glycose Lévulose Galactose
	Sucres provenant de la condensation avec élimination de deux ou plu- sieurs mollécules de sucres à fonc- tions aldéhydriques ou cétosiques	{ Bihexoses { Saccharose Lactose Maltose Raffinose

Nous n'avons pas la prétention d'avoir étudié l'action diurétique de toutes les substances qui pourraient se ranger dans ce tableau; mais, en choisissant quelques types dans chacune des subdivisions de la classe des sucres, nous avons cru être en droit de donner à ce travail le titre un peu général sous lequel nous le présentons.

ACTION DIURÉTIQUE DES SUCRES

EN

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

Dès 1879, Moutard-Martin et Ch. Richet ont signalé et démontré expérimentalement l'action diurétique exercée par les sucres. Depuis cette époque, de très nombreux expérimentateurs ont contrôlé l'exactitude de ce fait ; la clinique a su le mettre à profit, et l'administration de solutions sucrées, en particulier de lactose, est passée dans la pratique médicale courante.

Parmi les nombreux documents qui touchent de plus ou moins près à cette question, il n'en est pas qui fournissent beaucoup de données nouvelles, en sorte, qu'en dehors des travaux de M.-Martin et Ch. Richet, il n'existe aucune recherche systématique sur ce point. Leurs expériences nous apprennent que tous les sucres étudiés par eux (saccharose, glycose, sucre interverti, lactose) jouissent de propriétés diurétiques ; mais, par contre, elles ne nous renseignent nullement sur les modifications imprimées à la polyurie par certaines conditions expérimentales : nature du sucre, quantité et dilution de la substance injectée, par exemple.

Tel est, en somme, le but poursuivi dans ce travail. Il ne s'agit pas d'une étude nouvelle, mais de l'analyse plus minu-

tieuse d'un phénomène déjà observé. Aussi, il ne me paraît pas nécessaire de donner, au début de cet exposé, un résumé, même très rapide, des recherches déjà faites. La majeure partie ne se rattache qu'indirectement à la question, et n'ont, de ce fait, qu'une importance secondaire : ainsi, les constatations les plus précises faites en clinique concernant l'ingestion stomacale des solutions sucrées, elles ne sauraient trouver place ici. Quant aux recherches de laboratoire, nous aurons à nous y rapporter très souvent, ce qui nous fournira l'occasion d'en rappeler les points essentiels au fur et à mesure des besoins de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE GÉNÉRALE

Les expériences ont été faites sur le lapin et le chien. Afin d'éviter l'influence de toute circonstance capable de troubler les conditions normales de fonctionnement du rein, il convient de se borner à maintenir les animaux attachés sur la table d'expérience ou sur tout autre appareil de contention. La narcotisation par le chloral ou la morphine, comme dans les expériences de M.-Martin et Ch. Richet, peut, en effet, modifier l'activité sécrétoire du rein ; l'absence de toute réaction pendant l'injection de la solution sucrée doit en faire rejeter l'emploi.

Malgré la valeur incontestable des critiques faites au procédé du cathétérisme vésical pour l'évaluation de la quantité d'urine,

c'est encore à lui que nous avons eu le plus souvent recours. Sans doute, « ce procédé ne permet pas de saisir le moment précis où l'urine varie dans sa quantité » ; mais, en revanche, il ne nécessite aucune intervention opératoire. Or, « l'incision du péritoine, ou peut-être la ligature des uretères sur la canule, l'exposition de l'intestin à l'air, en un mot, le traumatisme opératoire, ralentissent momentanément ou suppriment même l'écoulement de l'urine ». (Moutard-Martin et Ch. Richet. — *Archives de physiologie*, 1881, pages 9-10.)

A ces considérations, on peut en ajouter une autre non moins importante : chez le lapin, chez les chiens de petite taille, il est toujours très difficile de pousser une sonde jusque dans le bassinet, et l'on doit se borner à la fixer dans le trajet de l'uretère. Au point où s'arrête l'extrémité mousse de la sonde, les parois urétérales, primitivement distendues, reviennent sur elles-mêmes, oblitèrent partiellement l'orifice de la sonde et constituent ainsi une sorte de rétrécissement qui met obstacle au cours de l'urine. Il en résulte un trouble notable dans les conditions de fonctionnement du rein, obligé à travailler sous pression. Il me suffit d'indiquer que, chez le lapin, dans des expériences faites en suivant cette technique, le volume de l'urine éliminée a pu s'abaisser à la moitié de sa valeur habituelle. D'ailleurs, le réel avantage du cathétérisme urétéral est de permettre de fixer exactement, ainsi que l'ont fait M.-Martin et Ch. Richet, le moment précis où l'urine varie dans sa quantité ; ce n'est pas le but que je poursuis dans cette étude.

Toutes ces considérations justifient le choix du cathétérisme vésical comme procédé d'évaluation de l'urine éliminée ; on obtient, d'ailleurs ainsi, des résultats d'une parfaite exactitude.

Chez les chiens de petite taille, lorsque le cathétérisme vésical était malaisé, on amenait la vessie au dehors par une toute petite boutonnière faite dans la région sus-pubienne ; une canule était ensuite liée dans la vessie incisée en un point

où les vaisseaux sont le moins abondants. Ces particularités sont, à l'occasion, mentionnées avec les expériences.

L'animal étant attaché sur l'appareil de contention, la sonde en place, on attend que la vessie soit complètement vidée ; l'injection est alors poussée par une veine d'accès facile. Chez le chien, une petite incision permettait de mettre à nu la jugulaire, la fémorale ou la pédieuse, cette dernière de préférence. Chez le lapin, la veine marginale de l'oreille se prête très bien à l'expérience, et peut être piquée directement sans qu'il soit besoin de pratiquer aucune incision. Il suffit, d'autre part, d'en avoir fait l'épreuve pour connaître avec quelle grande facilité on peut, chez cet animal, pratiquer le cathétérisme vésical ; l'urètre, très extensible, laisse passer aisément les sondes d'assez gros calibres. On conçoit, dès lors, que le lapin soit l'animal de choix pour les expériences de ce genre ; c'est, en effet, celui qui nous a le plus servi dans ces recherches.

La solution sucrée était préparée en dissolvant à l'ébullition la quantité convenable de sucre dans la solution de NaCl à 7 0/00 ; pendant toute la durée de l'injection, elle était maintenue à une température voisine de 37°.

Il ne saurait être question de préciser ici les doses et les dilutions employées, ces différents facteurs ayant varié avec les diverses expériences. Nous croyons, par contre, devoir insister sur quelques détails de la technique employée pour faire pénétrer ces solutions dans le torrent circulatoire.

Lorsque la quantité de liquide à injecter est assez considérable, il est, en effet, peu pratique d'employer une seringue, qu'il faut charger à plusieurs reprises ; d'autre part, on ne peut employer un vase à écoulement construit sur le principe du vase de Mariotte que si l'injection est faite par une veine qui puisse recevoir une canule d'assez gros calibre. Chez le lapin, on ponctionne la veine marginale avec une fine aiguille ;

la pression nécessaire pour pousser la solution sucrée à travers l'étroite lumière de cette canule ne peut être obtenue, en raison de l'état sirupeux de cette solution, avec un vase à écoulement ; aussi avons-nous eu recours aux deux dispositifs suivants, très faciles à réaliser.

Appareil de compression à valve (fig. 1, 2 et 3). — Le flacon A renferme la solution à injecter : un bouchon percé de deux orifices ferme hermétiquement son goulot et laisse passer un tube plongeant, qui sert au départ du liquide ; une canule en verre à trois voies T, avec un raccord en caoutchouc muni d'une pince à pression permet de chasser complètement l'air de l'appareil. Une pince à forcipressure sert à maintenir l'appareil chargé pendant que l'on ponctionne la veine.

Par l'autre orifice du bouchon, arrive un tube relié à une pompe foulante (pompe pour pneumatiques de bicyclette) avec interposition d'une valve V, qui constitue la partie utile de ce dispositif. La figure 2 donne une idée exacte de la construction et du fonctionnement de la valve. Un tube en verre, fermé à la lampe à l'une de ses extrémités, est percé près de ce point d'un orifice que vient obturer un manchon de caoutchouc très extensible ; ce tube s'engage librement dans un autre de plus grand calibre. Le caoutchouc qui part de la pompe à pression est lié à la fois sur les deux tubes de verre ; de l'extrémité libre du tube extérieur, un raccord en caoutchouc va au récipient renfermant le liquide à injecter. On comprend aisément que l'air comprimé par la pompe doit s'engager directement dans le tube fermé à la lampe et, soulevant le manchon extensible qui en ferme l'orifice, il va s'accumuler sous pression à la surface libre du liquide à injecter ; il ne peut, dans aucun cas, revenir en arrière, car il applique fortement le manchon de caoutchouc sur l'orifice d'entrée.

La figure 3 représente un modèle de valve plus simple ; le

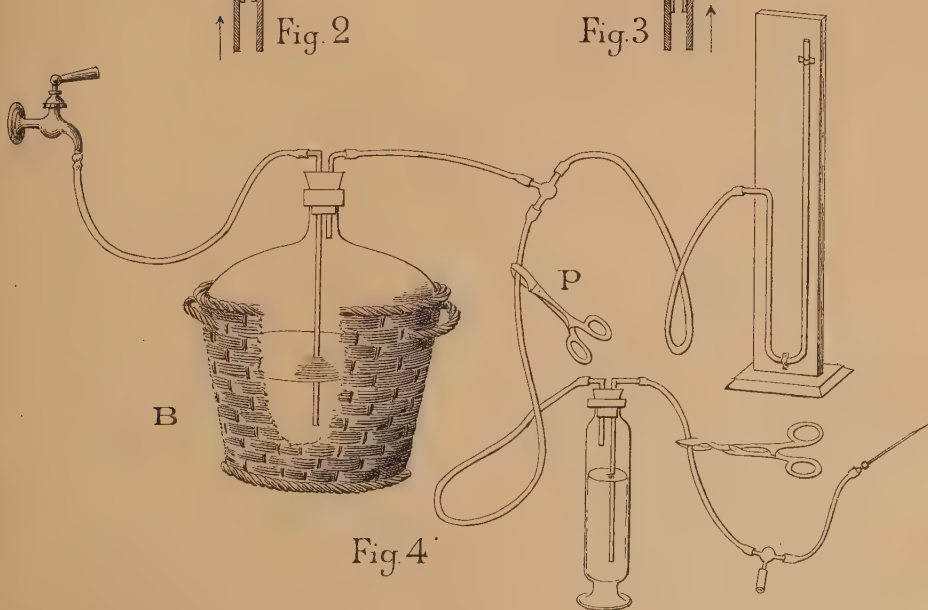
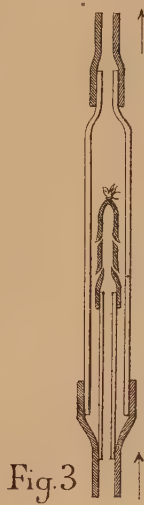
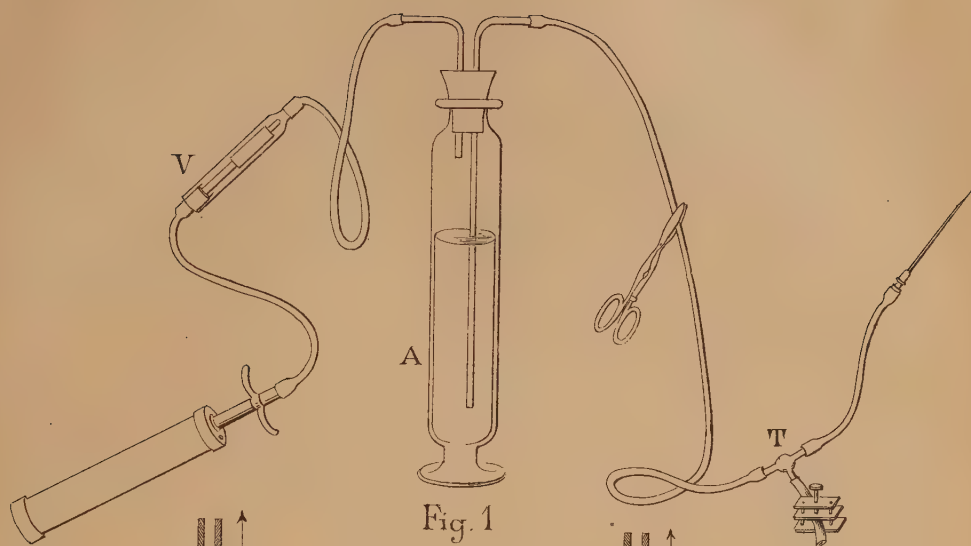
tube de verre intérieur n'est pas fermé à la lampe, mais se continue par un bout de caoutchouc solidement lié à son extrémité libre ; avec la pointe de ciseaux, on entaille les parois du caoutchouc : le retour de l'air est rendu impossible par l'application exacte des opercules ainsi délimités sur les orifices du tube.

Cet appareil peut être construit presque de toutes pièces avec les seules ressources du laboratoire ; il est peu encombrant et, au besoin, facilement transportable. La succession plus ou moins rapide des coups de pompe permet de modifier la vitesse de l'injection selon les besoins de l'expérience. On arrive d'ailleurs à obtenir une vitesse très régulière, comme s'il s'agissait d'un appareil d'écoulement à pression constante.

Dispositif de Langendorff (fig.4) (1). — Le flacon A et ses accessoires ne diffèrent en rien de ceux décrits ci-dessus. En B, est figuré un récipient d'une capacité d'environ 20 litres, dans lequel un tube plongeant amène l'eau débitée par un robinet. Sur le tube de dégagement est branché un manomètre à mercure. La pince P étant en place, on ouvre le robinet ; l'eau pénètre dans B et comprime l'air à une pression qu'indique le manomètre. Lorsque la pression désirée a été atteinte, on ferme le robinet et il suffit de lever la pince pour que l'air vienne comprimer le liquide en A et le chasse à travers le tube. En raison de la faible capacité de A comparée à celle de B, la pression reste sensiblement constante pendant toute la durée de l'injection.

J'en aurai terminé avec ce qui se rapporte à la technique

(1) O. Langendorff. — Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Arch. de Pflüger 1893.



générale quand j'aurai indiqué que l'expérience faite dans ces conditions marche toujours d'une façon très régulière : un lapin de 2 kgr 750 a reçu, en 19 jours, 12 injections successives de solution de glycose sans que l'on ait observé aucun phénomène particulier.

CHAPITRE II

LE COEFFICIENT DIURÉTIQUE (1)

EXPÉRIENCES TYPES. — GLYCOSE EN SOLUTION A 25 0/0.
INJECTION DE 10 GR. DE SUCRE PAR KGR. CHEZ LE LAPIN

Les expériences de Moutard-Martin et Ch. Richet ne nous fournissent aucun renseignement sur la question de savoir s'il existe entre les sucres des différences au point de vue de l'activité de leurs propriétés diurétiques. Pour élucider ce point, de même que pour étudier les modifications que subit la polyurie sous diverses influences, il faut prendre un type d'expérience qui serve de terme de comparaison. Une étude minutieuse des nombreuses expériences que j'ai faites m'a amené à prendre comme type l'action diurétique qu'exerce la glycose lorsqu'on l'injecte chez le lapin à la dose de 10 gr. par kilog. et en solution à 25 0/0. L'analyse de ces expériences nous permettra de fixer les conditions dans lesquelles il convient d'étudier comparativement l'action diurétique des divers sucres et l'influence que différents facteurs exercent sur la polyurie.

1^{re} Expérience. — Lapin mâle de 2 kilog. 500. — Cathétérisme vésical : la vessie est complètement vidée.

(1) J. Arrous. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 11 novembre 1899.

Injection par la veine marginale de l'oreille de 100 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 25 grammes ou mieux 10 grammes de sucre par kilog. Injection faite en 4 minutes, c'est-à-dire à une vitesse de 25 cc. à la minute.

On recueille les échantillons d'urine dans l'ordre suivant :

10 minutes	Uriné.	134	centim. cubes
—	—	36	—
—	—	25	—
15	—	28	—
20	—	22	—
40	—	17	—

Elimination totale en 105 minutes. = 262 cc.

Rapport entre les volumes de liquide injecté et éliminé :

$$\frac{262}{100} = 2,6$$

2^{me} Expérience. — Lapin mâle 2 kilog. 170. — Même expérience. — Injection de 86 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

Vitesse d'injection : 25 cc. à la minute.

10 minutes	Urine.	105	centim. cubes
—	—	45	—
—	—	25	—
15	—	23	—
20	—	18	—
35	—	17	—

Elimination totale en 100 minutes = 233 cc.

Rapport entre les volumes de liquide injecté et éliminé :

$$\frac{233}{86} = 2,6$$

3^me *Expérience*. — Lapin mâle de 2 kilog. 370. — Injection de 94 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 gram. de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	97	centim. cubes
—	—	53	—
—	—	42	—
15	—	33	—
—	—	25	—
20	—	15	—
—	—	10	—

Elimination totale en 100 minutes = 275 cc.

Rapport entre les volumes de liquide injecté et éliminé :

$$\frac{275}{94} = 2,9$$

4^me *Expérience*. — Lapin mâle de 2 kilog. 550. — Injection de 102 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	120	centim. cubes
—	—	98	—
—	—	30	—
15	—	28	—
—	—	16	—
20	—	20	—
—	—	3	—

Elimination totale en 100 minutes = 315 cc.

Rapport entre les volumes de liquide injecté et éliminé :

$$\frac{315}{102} = 3$$

5^{me} Expérience. — Lapin mâle de 2 kilog. 070. — Injection de 82 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	105	centim. cubes
—	—	48	—
—	—	28	—
15 —	—	24	—
20 —	—	23	—
35 —	—	18	—

Elimination totale en 100 minutes = 246 cc.

Rapport entre les volumes de liquide injecté et éliminé :

$$\frac{246}{82} = 3.$$

Il serait sans intérêt de rapporter un plus grand nombre d'expériences ; celles que je donne ici représentent avec exactitude la marche habituelle de la polyurie dans ces conditions.

Une première constatation s'impose à l'examen de ces expériences : le poids de l'animal ne commande pas *d'une façon absolue* la valeur totale de l'élimination. On voit, en effet, la polyurie atteindre sensiblement la même valeur dans les expériences 1, 2, 3 et 5, bien qu'il existe entre les animaux auxquels elles se rapportent des différences de poids assez marquées ; l'expérience 4 est un type extrême qui est loin d'être le plus fréquent.

Nous aurons, dans le cours de cet exposé, à rapporter des expériences faites sur des animaux de poids variable ; il était donc nécessaire de faire, dès le début, abstraction de ce facteur pour que l'on ne fût pas tenté de rechercher de ce côté la raison des différences qui pourront se présenter.

D'ailleurs, ainsi que nous allons le voir, la caractéristique de l'action diurétique des sucres ne doit pas être recherchée

dans la valeur de l'élimination totale ; il serait difficile d'acquiescer ainsi des notions exactes sur les modifications que peut subir la polyurie sous diverses influences.

Une donnée plus précise est fournie par le rapport qui existe, dans les expériences précédentes, entre les volumes de liquide injecté et éliminé. Ce rapport présente une assez grande fixité ; ses valeurs extrêmes sont 2,6 et 3, soit, comme moyenne, 2,8.

Cette donnée nous indique que la quantité de liquide éliminée par les reins représente environ le triple de celle qui a été injectée. Elle permet, d'autre part, de calculer *a priori* quelle sera l'élimination consécutive à l'injection d'un volume connu de la solution de glycose à 25 0/0. Désignons par V le volume de solution injecté, la valeur de l'élimination totale V' sera exprimée par la formule :

$$V' = V \times 2,8$$

Réciproquement, il sera facile de calculer combien il faut injecter de la solution pour amener l'élimination d'un volume V' d'urine. Aussi avons-nous cru pouvoir appliquer à cette donnée le nom de « Coefficient diurétique », et, par abréviation, nous le désignerons par la lettre D (1).

La détermination du coefficient diurétique présente l'avantage de permettre de procéder très aisément à une étude comparative des divers diurétiques. Il existe, en effet, toute une série d'agents que l'on considère comme jouissant de propriétés diurétiques ; mais ces propriétés n'atteignent pas, pour chacun d'eux, la même intensité ; elles sont plus faibles pour

(1) Voir à ce sujet : Arrous, *loco citato* ; Hedon et Arrous, Comptes rendus Soc. Biol., 11 novembre 1899 ; Comptes rendus Académie des Sciences, 13 novembre 1899.

les uns, plus fortes pour les autres. Il serait sans doute arbitraire de vouloir fixer une limite d'élimination à partir de laquelle une substance deviendrait un diurétique, et l'on ne saurait rationnellement partir d'un pareil point de vue pour établir une catégorisation entre ces divers agents ; n'est-il pas, au contraire, logique de mesurer l'activité excito-sécrétoire d'une substance par le rapport qui existe entre la quantité de liquide injectée et celle qui est éliminée sous son influence ? (1)

Nous savons par les expériences de Moutard - Martin et Ch. Richet, que l'injection intra-veineuse d'eau distillée produit un arrêt de la sécrétion urinaire (*Archives de physiologie*, 1881, page 12); nous exprimerons ce résultat en disant que, pour l'eau distillée, $D = 0$; de même que nous écrirons, pour le glycosé en solution à 25 0/0 et à 10 grammes par kilogramme, $D = 2,8$.

Il ne faudrait cependant pas supposer que la connaissance de D puisse suffire à elle seule à trancher en faveur de l'un ou de l'autre des diurétiques la question de supériorité ; d'autres éléments doivent être pris en considération.

Il faut, par exemple, tenir grand compte de la différence absolue qui existe entre les volumes de liquide injecté et éliminé ; dans certains cas, particulièrement en clinique, cette valeur est de beaucoup la plus intéressante à connaître. On peut, en effet, concevoir qu'un diurétique injecté dissous dans le minimum d'eau puisse amener l'élimination d'un volume d'urine 5, 10 fois supérieur au volume de liquide injecté sans que, pour cela, la polyurie atteigne une valeur considérable. Ainsi, dans

(1) M. Martin et Ch. Richet s'étaient déjà demandé « s'il existe un rapport entre le volume de liquide injecté et le volume de liquide sécrété. » Ils avaient noté dans une expérience que le liquide sécrété représente quatre fois le volume de liquide injecté (*loco citato*, page 16), mais ils n'ont fait à ce sujet aucune étude systématique.

certains cas, avec le nitrate de soude, on peut obtenir un coefficient diurétique de 11, avec une élimination totale de 60 cc. la quantité d'eau enlevée à l'organisme étant de 50 cc. environ, c'est-à-dire peu importante. Il faut donc faire entrer en ligne de compte non seulement D, mais aussi la valeur qui exprime le volume de liquide soustrait à l'organisme. Cependant, pour des agents d'un même groupe, tels que les sucres, la connaissance de D suffit ; on comprend, en effet, que plus D sera élevé et plus la quantité de liquide enlevée à l'organisme sera considérable. Toute modification dans la valeur de D indiquera donc que l'activité diurétique de la solution sucrée diminue ou augmente, et c'est avec cette donnée qu'il convient de procéder à l'étude comparative de la polyurie produite par les différents sucres.

Dans les expériences qui sont rapportées plus haut, la durée moyenne de la polyurie est d'environ 100 minutes. A ce moment-là, en effet, l'animal n'élimine plus que quelques centimètres cubes d'urine en 20 à 25 minutes ; l'on peut considérer que l'action diurétique du sucre est épuisée. On apprécie d'ailleurs très facilement que la polyurie touche à sa fin non seulement par la diminution très considérable de l'écoulement par la sonde, mais aussi par la constatation du retour progressif de l'urine à sa coloration normale, légèrement jaune. C'est qu'en effet, dans toute la première partie de l'expérience, l'urine éliminée est limpide comme de l'eau, possède tous les caractères de l'urine polyurique. Il est bon de noter que cet aspect se maintient pendant les 100 premières minutes ; il est exceptionnel de voir la polyurie cesser dans le cours de la première heure ou se prolonger au-delà de la deuxième. Cette limite, 100 minutes, n'est pas donc pas une moyenne, mais indique le moment presque mathématique où finit la polyurie.

Il n'y a d'ailleurs pas une cause d'erreur bien importante à

laisser se prolonger l'expérience pendant un laps de temps plus considérable : la sécrétion urinaire normale a remplacé la diurèse ; cette sécrétion normale est toujours très faible chez le lapin, en sorte que la valeur totale de l'élimination n'est guère modifiée. Ainsi un lapin après injection de 10 gr. par kilogramme de glycose en solution à 25 0/0 élimine en 100 minutes 270 cc. d'urine ; abandonné sur la table d'expérience pendant deux heures de plus, il n'élimina que 12 cc. d'urine.

Le poids moyen des animaux dans les expériences précédentes est de 2 kil. 300 ; l'élimination moyenne est de 270 cc. Ainsi, l'animal élimine en 100 minutes une quantité d'urine qui représente plus du dixième de son poids. Ceci nous explique la diminution de poids que l'on observe si l'on a soin de peser les animaux à nouveau à la fin de l'expérience : cette perte de poids oscille de 100 à 150 grammes, c'est-à-dire représente à peu près la différence qui existe entre les volumes de liquide injecté et éliminé.

Toutes ces remarques s'imposent à la simple lecture des tableaux d'expériences ; il n'en est cependant pas fait mention dans les mémoires antérieurement consacrés à cette étude : le souci d'être complet nous a poussé à les exposer brièvement.

Un autre point mérite de fixer notre attention : c'est la marche si particulière de la polyurie dans ces expériences.

Pour l'étudier, il faut prélever à des intervalles de temps variables des échantillons successifs d'urine dont on évalue ensuite le volume. Dans tous les cas, la première prise était faite 10 minutes après le début de l'injection ; les suivantes se succédaient à des intervalles plus ou moins réguliers.

Comme l'indiquent les expériences données plus haut, la polyurie s'installe dès le début avec son maximum d'intensité ;

elle va ensuite en diminuant, de sorte qu'il faut espacer davantage les prises pour recueillir des échantillons d'urine du même volume environ. Pour la première prise, la quantité d'urine éliminée est toujours très élevée, rarement inférieure à 100 cc. En somme, dans cet intervalle, le rein élimine un volume de liquide au moins égal à celui qui a été injecté : cette première prise représente près de la moitié de l'élimination totale. On voit l'urine s'écouler par la sonde en grosses gouttes très pressées, parfois même sous forme d'une colonne de liquide ininterrompue.

Cette décharge urinaire si caractéristique n'est que passagère : dans la deuxième prise, faite 10 minutes après, on n'obtient que rarement plus de la moitié de la valeur de l'élimination première. La diminution de la polyurie va en s'accroissant de plus en plus, et après la première demi-heure il faut espacer encore davantage les prises pour obtenir à peine 20 cc. d'urine ; enfin, dans la dernière partie, la sécrétion est devenue relativement infime : l'expérience peut être considérée comme terminée.

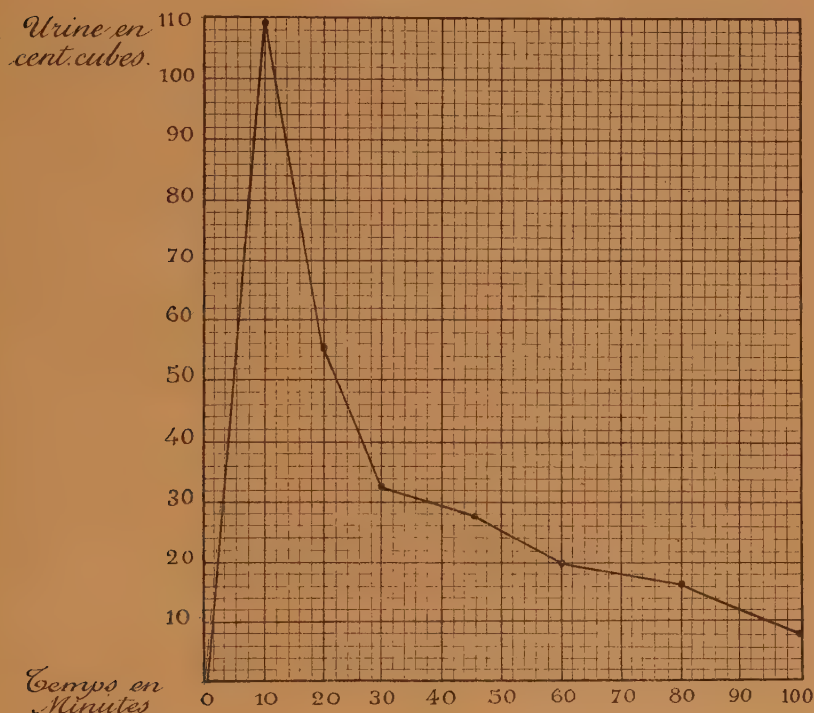
Il y a, je ne crains pas d'insister sur ce point, une régularité presque parfaite dans l'évolution de la polyurie ; la lecture des tableaux d'expériences ne saurait laisser aucun doute à cet égard. Il en résulte qu'il est facile d'exprimer graphiquement la marche de ce phénomène, de tracer la courbe de la sécrétion ainsi provoquée.

Pour donner à cette courbe son maximum d'exactitude, j'ai réuni toutes les expériences qui cadrent avec le type que je viens d'étudier, et la moyenne des résultats a fourni l'expérience schématisé que voici :

Lapin, 2 kgr. 400. Injection de 96 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 (soit 10 gr. de sucre par kgr.).

10 minutes	Urine.		111 centim. cubes.
—	—		55 —
—	—		31 —
15 —	—		28 —
—	—		20 —
20 —	—		16 —
—	—		8 —

La courbe 1 a été construite à l'aide de ces moyennes ; elle exprime avec netteté la marche de la polyurie.



Type habituel. — COURBE 1

L'ascension brusque du début répond à la décharge urinaire qui se marque dès les premières minutes après l'injection. La

courbe s'abaisse ensuite, d'abord très brusquement, puis d'une façon plus progressive. Après la première demi-heure, elle ne s'élève guère au-dessus de 20 cc., bien que les intervalles de temps deviennent de plus en plus longs ; enfin, dans la dernière partie, elle est à peine au-dessus de la ligne du zéro.

Cette courbe représente la marche la plus habituelle de la polyurie consécutive à l'injection de 10 grammes de glycose par kilogr., en solution à 25 0/0 ; les neuf dixièmes des expériences faites dans ces conditions sont calquées sur ce modèle. Dans un dixième des cas environ, on observe une polyurie dont la marche, un peu particulière, doit nous arrêter un instant. Il s'agit évidemment d'expériences faites dans les mêmes conditions, et déjà, à ce titre, il n'est pas sans intérêt de connaître ce type exceptionnel. Les trois expériences suivantes vont nous permettre de l'établir et de l'étudier.

6^e Expérience. — Lapin mâle de 2 kilog. 150. — Injection de 86 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 grammes par kilogramme — Vitesse de l'injection 25 cc. à la minute.

10 minutes	Urine.	46	centim. cubes
—	—	40	—
—	—	27	—
—	—	25	—
15	—	24	—
—	—	16	—
20	—	10	—
—	—	5	—

Elimination totale en 110 minutes = 193 cc.

Coefficient diurétique D = 2, 3

7^e *Expérience*. — Lapin mâle de 2 kilog. 020. — Injection de 80 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	54	centim. cubes
—	—	. . .	46	—
—	—	. . .	42	—
—	—	. . .	26	—
15	—	. . .	25	—
—	—	. . .	20	—
20	—	. . .	24	—
—	—	. . .	8	—

Elimination totale en 110 minutes = 245 cc.

Coefficient diurétique, $D = 3$

8^e *Expérience*. — Lapin mâle de 2 kilog. 700. — Injection de 108 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	78	centim. cubes
—	—	. . .	50	—
—	—	. . .	36	—
15	—	. . .	35	—
20	—	. . .	25	—
—	—	. . .	14	—
—	—	. . .	8	—

Elimination totale en 105 minutes = 246 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2,4$

La simple inspection de ces tableaux ne peut laisser aucun doute sur la différence qui existe entre la marche de la polyurie dans ces expériences, et dans celles données en premier

lieu. Le coefficient diurétique n'est guère modifié ; très légèrement inférieur dans les expériences 6 et 8, il s'élève, dans l'expérience 7, au-dessus de la valeur moyenne 2, 8.

Contrairement à ce qui se passe dans le type précédemment étudié, on n'observe pas ici la décharge urinaire considérable qui se marque dès le début. L'élimination dans les 10 premières minutes ne s'élève jamais bien haut, le chiffre le plus fort observé est celui que donne l'expérience 8, soit 78 cc. En échange, la diminution de la polyurie se fait de façon plus progressive et, dans les 10 minutes suivantes, on recueille presque le même volume d'urine.

Il est difficile de connaître les raisons de la différence qui sépare ces deux types de polyurie ; nous n'avons pas pu, dans le cours de ces recherches, préciser les conditions expérimentales qui en donnent l'explication.

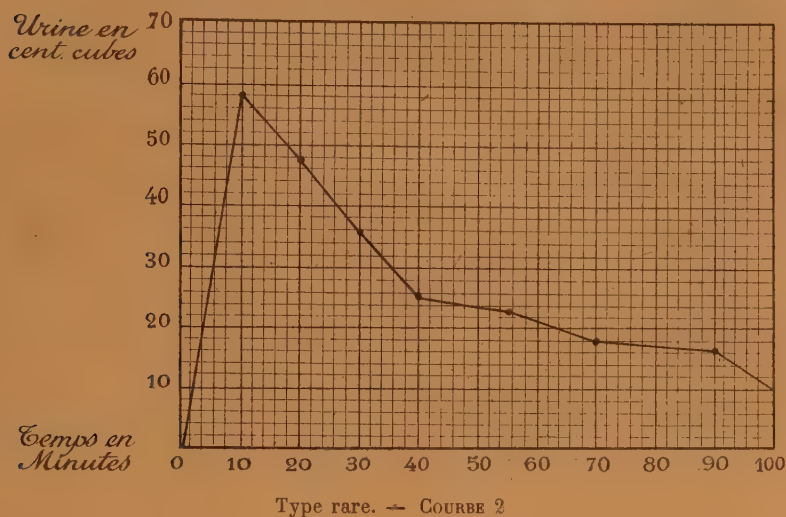
On peut encore ici, en raison de sa régularité, représenter la marche de la polyurie, par une courbe construite selon les mêmes règles que la courbe 1.

Voici d'abord l'expérience schématique qui représente la moyenne de ces expériences :

10 minutes	Urine.	59	centim. cubes
—	—	48	—
—	—	35	—
—	—	25	—
15 —	—	23	—
—	—	17	—
20 —	—	19	—
—	—	11	—

La courbe construite avec ces valeurs donne le tracé représenté ci-dessous. Il suffit de le rapprocher du précédent pour bien voir par quels points il s'en différencie. L'ascension con-

sidérable du début et la chute brusque qui la suit immédiatement ne se retrouvent pas ici; l'ensemble du tracé s'abaisse d'une façon plus progressive.



Toutes les expériences relatives à l'action diurétique qu'exerce le glycosé lorsqu'on l'injecte chez le lapin à la dose de 10 grammes par kilogramme et en solution à 25 0/0 peuvent se ramener à l'un ou l'autre de ces deux types.

En raison de la régularité avec laquelle évolue la polyurie, on peut, dès le début de l'expérience, connaissant la valeur de l'élimination première, tracer, au moins dans ses grandes lignes, la courbe de la sécrétion. Nous savons aussi que la notion du coefficient diurétique permet de calculer *a priori* quelle sera la quantité totale d'urine éliminée.

Dans le cours de cet exposé, nous verrons que, pour chaque sucre, la polyurie affecte de préférence une marche qui permet de le ramener à l'un ou l'autre des deux types que nous venons d'étudier. Ainsi s'explique le choix que nous avons fait de ces expériences comme types de comparaison.

En résumé on peut dire :

1° Chez le lapin, l'injection intraveineuse de 10 grammes par kilogramme de glycose en solution à 25 0/0 détermine une polyurie très considérable ;

2° Il existe un rapport assez fixe entre les volumes de liquide injecté et éliminé ; ce rapport est de 2, 8 ; c'est le coefficient diurétique D du glycose ;

3° La polyurie provoquée par l'injection de 10 grammes par kilogramme de glycose en solution à 25 0/0 évolue selon deux types :

Dans la majeure partie des expériences, la polyurie s'élève dès le début à une valeur considérable, 100 centim. cubes en moyenne, puis s'abaisse brusquement : *Type habituel, Courbe 1* ;

Dans un dixième des cas, l'ascension du début est moins marquée, la diminution de la sécrétion est moins rapide. *Type rare, Courbe 2*.

CHAPITRE III

TOXICITÉ DES SUCRES

Avant d'aborder l'étude des modifications que font subir à la polyurie, la nature, les doses, les dilutions des sucres employés, il convient de déterminer leur équivalent toxique et de connaître les principales conditions qui le font varier.

A en juger par les expériences précédemment rapportées, cet équivalent doit être très élevé, puisque la dose de 10 grammes de glycose par kilogramme ne provoque aucun accident : les sucres ne sont donc pas, à proprement parler, des principes toxiques. Aussi, il n'y a pas lieu de s'étonner de l'absence de toute recherche systématique sur ce point, d'autant que les phénomènes observés à des doses mêmes inférieures à 10 grammes par kilogramme permettent de bien étudier l'action physiologique de ces substances.

D'autre part, en raison même de cette faible toxicité, la détermination de l'équivalent toxique des sucres ne saurait être faite avec une bien grande précision : on considèrera donc comme des valeurs moyennes les chiffres fournis par le tableau suivant.

Les expériences ont été faites chez le lapin ; la solution sucrée à 250/0 était injectée par la veine marginale de l'oreille avec une vitesse d'environ 25 cc. à la minute. J'ai réuni, dans ce même tableau, tous les sucres dont l'action diurétique sera étudiée dans la suite.

TOXICITÉ DES SUCRES

(Solutions à 25 %o. — Injections à 25 centim cubes à la minute)

TABLEAU

	Poids de l'animal	SUCRE	Quantité totale injectée	Quantité injectée par kilogr.	OBSERVATIONS
1	1.870	Sucre de canne	58 gr.	31 gr.	Mort immédiate
2	1.950	—	51 gr.	26 gr.	Mort 4 heures après
3	2.600	—	55 gr.	21 gr.	Pas d'accid. 2 j. après, pèse 2 k. 550
4	1.850	Lactose	65 gr.	35 gr.	Mort immédiate
5	2.000	—	36 gr.	18 gr.	Pas d'accidents
6	2.450	Raffinose	12 gr.	5 gr.	—
7	2.150	Glycose	53 gr.	25 gr.	Mort immédiate
8	2.300	—	53 gr.	23 gr.	Mort en quelques heures
9	2.200	—	37 gr.	17 gr.	Pas d'accidents
10	2.300	Lévulose	41 gr. 4	18 gr.	Mort immédiate
11	2.150	—	30 gr. 7	14 gr. 3	Mort 2 h. 1/2 après
12	2.150	—	24 gr.	11 gr.	Mort 2 jours après
13	2.150	Sucre interverti	22 gr.	10 gr.	Mort immédiate
14	1.900	—	12 gr. 5	6 gr. 5	—
15	2.120	Galactose	21 gr. 2	10 gr.	Pas d'accidents
16	2.000	Maltose	20 gr.	10 gr.	—
17	2.150	Mannite	32 gr.	15 gr.	Mort immédiate
18	1.620	—	16 gr.	10 gr.	Mort le lendemain
19	1.950	Isodulcité	10 gr.	5 gr.	—
20	1.650	Arabinose	8 gr. 2	5 gr.	—
21	2.050	Erythrite	10 gr.	5 gr.	—
22	2.200	Dulcité	11 gr.	5 gr.	Pas d'accidents

A la dose de 5 grammes par kilogramme, l'érythrite, l'isodulcite, l'arabinose, amènent la mort de l'animal dans les vingt-quatre heures. La mannite est immédiatement toxique à 15 grammes par kilogramme. Les limites toxiques du galactose, du maltose et du raffinose, n'ont pas été déterminées ; mais, pour une injection de 5 grammes de raffinose par kilogramme, pour une dose double de galactose ou de maltose, l'animal a toujours survécu sans présenter d'accidents.

Exception faite du sucre interverti, dont nous aurons à reparler, nous voyons que les autres sucres ont un équivalent toxique très élevé : sucre de canne, 31 grammes ; lactose, 35 ; glycose, 25 ; lévulose, 18. Encore ce dernier chiffre doit-il être accepté sous toutes réserves, le produit employé pour le déterminer n'étant pas pur. La pureté des produits a naturellement une importance très grande dans les expériences de ce genre : c'est ainsi que nous avons eu l'occasion d'employer dans d'autres recherches du glycose livré avec la mention « chimiquement pur » et qui, en réalité, était impur : ce glycose tuait infailliblement le lapin à la dose de 15 grammes par kilogramme (1).

(1) Bouchard, *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, écrit, page 63 : « On ne peut expérimentalement en introduire (du sucre) guère plus de 5 grammes par kilogramme, 65 grammes par litre de sang. Cependant, pour tuer immédiatement par injection intravaineuse d'un liquide sucré, il faut introduire jusqu'à 10 grammes par kilogramme de lapin, soit 130 grammes par kilogramme de sang. »

Les résultats que je rapporte viennent à l'encontre de cette assertion. Peut-être s'explique-t-elle par le fait que les produits employés par M. Bouchard dans ses recherches n'étaient pas purs. Je tiens, d'ailleurs, à faire remarquer qu'il n'est nulle part indiqué quelle était la nature de la solution sucrée employée ; je répète que le glycose pur ne tue jamais le lapin à une dose inférieure à 25 grammes de sucre par kilogramme.

Le tableau présenté par l'animal qui succombe à l'injection de la dose toxique de sucre est le même dans tous les cas et ne présente d'ailleurs rien de bien caractéristique. Tout d'abord, on n'observe aucun phénomène particulier et, dès le début de l'injection, la polyurie s'installe avec son intensité habituelle. Lorsqu'on se rapproche de la dose mortelle, on voit la sécrétion se ralentir progressivement et enfin s'arrêter ; l'animal s'agite, la respiration s'accélère, le cœur bat avec une très grande rapidité. Simultanément, il se produit une exophtalmie très considérable, avec abolition de la sensibilité cornéenne : enfin, après quelques convulsions, le cœur s'arrête, pendant que l'animal esquisse encore quelques mouvements respiratoires inefficaces.

L'autopsie ne révèle aucune lésion spécifique. A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule une quantité plus ou moins considérable de liquide exsudé ; les vaisseaux sont gorgés de sang dont la coagulabilité ne paraît guère modifiée ; le foie, la rate sont fortement congestionnés ; les reins apparaissent un peu volumineux, et se distinguent immédiatement par leur coloration blanchâtre, sans trace de congestion. Le cœur droit est rempli de sang ; la congestion pulmonaire est toujours très marquée ; l'exsudation de liquide dans la cavité pleurale est tout à fait exceptionnelle. Ces lésions avaient été déjà vues par M.-Martin et Ch. Richet (*loc. cit.*, p. 21). Ils signalent de plus « la présence dans les ventricules, sous l'endocarde, d'ecchymoses punctiformes ».

Si l'animal ne succombe pas immédiatement, les symptômes qu'il présente au moment de la mort sont peu différents ; les lésions autopsiques sont semblables.

Mais, et c'est le point qu'il importe de retenir, la survie est de règle pour l'injection de 18 à 20 gram. par kilogramme de lactose, de saccharose ou de glycose. Pour le saccharose et le lactose, on peut même s'élever encore et il faut dépasser

25 grammes pour observer des accidents de toxicité éloignée.

Ces équivalents toxiques, tous ceux indiqués par le tableau, ont été déterminés pour une vitesse d'injection de 25 cc. à la minute. Avec une vitesse de 40 à 50 cc. ils ne subissent guère de modification. Ainsi, un lapin de 2 kilog. 200 a reçu en 4 minutes 170 cc. de solution de glycose à 25 0/0, soit 19 grammes de sucre par kilogramme, l'animal n'a présenté aucun trouble ni immédiat ni consécutif. Il en résulte que, dans les limites des doses précisées plus haut, on peut sans aucun danger faire les injections à une vitesse assez considérable.

Par contre, en diminuant la vitesse d'injection, on peut dépasser la limite toxique : un lapin de 1 kilog. 800 a reçu, en 2 heures, 34 grammes de sucre de canne par kilogramme ; la mort n'est survenue que plusieurs heures après l'injection.

Avec une solution plus concentrée, 50 0/0, la valeur de l'équivalent toxique s'abaisse d'une façon très manifeste : à cette dilution, la dose mortelle de glycose oscille aux environs de 15 grammes par kilogramme, alors qu'elle est de 25 grammes pour la dilution à 25 0/0. De plus, même pour les doses notablement inférieures à 15 grammes par kilogramme, la dilution à 50 0/0 présente de réels inconvénients. Dans les 24 heures qui suivent l'injection, il se produit sur l'oreille qui a été employée à cet effet, un œdème caractéristique, mou, conservant parfaitement l'empreinte du doigt. Dans un cas, en ponctionnant la région œdématiée avec la seringue de Pravaz, on recueillit un liquide citrin, limpide, assez analogue à du sérum frais et réduisant fortement la liqueur cupro-potassique.

L'oreille présente, par places, des lambeaux sphacelés ; le trajet de la veine marginale est oblitéré. La solution à 50 0/0 doit donc être rejetée comme étant peu favorable, tant à cause des modifications qu'elle imprime à la valeur de l'équivalent toxique qu'en raison des troubles trophiques qu'elle provoque.

Il est intéressant de noter que, quelle que soit la dilution employée, du moins pour celles que j'étudie (10, 25 et 500/0), quelle que soit la dose de sucre injectée, l'urine éliminée est toujours limpide, sans aucune trace de passage d'hémoglobine. Ce fait avait déjà été vu par M.-Martin et Ch. Richet. « L'urine, disent-ils (*loc. cit.* page 16), est limpide, non sanguinolente, non albumineuse. »

Le jeûne, l'énervation des reins, la ligature du pédicule rénal, l'extirpation de l'un ou même des deux reins, ne font pas s'exagérer beaucoup la toxicité des sucres.

Parmi ces conditions, celles qui ont trait à des traumatismes portant sur l'appareil urinaire ne sont pas sans importance. Il en résulte, en effet, que si l'animal ne peut éliminer le sucre par l'urine, c'est le cas dans les expériences de ligature des vaisseaux où d'extirpation des reins, si ces organes sont altérés dans leur fonctionnement (énervation), les sucres n'en restent pas moins des agents inoffensifs ; tout au contraire, les autres diurétiques déterminent très rapidement des phénomènes toxiques, si l'élimination par la voie rénale est empêchée(1).

(1) Cassaet et Beylot (Société d'Anatomie et de Physiologie de Bordeaux, séance du 22 novembre 1897, voir *Presse médicale* du 27 novembre 1897), signalent que « à la suite d'injections intra-veineuses de sucre insuffisantes, pour amener la glycosurie, ils ont eu un lapin ayant présenté une fracture spontanée de la colonne vertébrale... Il en résulte donc qu'il n'est pas nécessaire, chez les animaux, de pousser la glycémie jusqu'à la glycosurie pour rendre leurs os aussi friables que chez l'homme diabétique. »

Je n'ai jamais eu l'occasion, même en employant des doses très considérables de sucre, de provoquer de pareils accidents ; sans en nier la réalité, on peut au moins les considérer comme très exceptionnels et on ne saurait en tirer argument contre l'emploi du sucre comme diurétique.

Je signale aussi comme tout à fait exceptionnel un accident que

TOXICITÉ DU SUCRE INTERVERTI

Le sucre interverti étant un mélange à parties égales de glycose et de lévulose, il semble, *a priori*, en tenant compte de la toxicité partielle de ces deux sucres, quel'on devrait, pour atteindre la dose mortelle, injecter au moins 18 à 20 grammes de sucre interverti par kilogramme d'animal. Ces 20 grammes se décomposent, en effet, en 10 grammes de glycose et 10 grammes de lévulose, c'est-à-dire, pour chaque sucre, la moitié de la dose nécessaire pour tuer un kilogramme de lapin ; l'équivalent toxique du sucre interverti serait donc 20 grammes si les toxicités partielles des deux composants s'ajoutaient exactement. En réalité, comme l'indique le tableau, cet équivalent est de beaucoup inférieur, 10 grammes pour le lapin n° 13, et 6 grammes pour le lapin n° 14.

L'intervention du sucre de canne était faite par le procédé ordinaire d'ébullition en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique, et neutralisation de l'excès d'acide par le carbonate de chaux.

Il est impossible de songer à rapporter la toxicité du sucre interverti à une impureté préexistant dans le sucre de canne ; nous savons, en effet, que celui-ci n'est toxique qu'à une dose très élevée, 31 grammes par kilogramme dans l'expérience 1 du

j'ai observé dans un cas : sous l'influence de l'injection d'une solution de glycose, il se produisit par les narines un écoulement immédiat de liquide qui réduisait fortement la liqueur de Fehling. Il s'agit, là, sans doute, de l'augmentation brusque de la quantité de liquide céphalo-rachidien ayant amené la déchirure d'un prolongement de l'arachnoïde. Dans l'expérience à laquelle je fais allusion, l'injection était faite rapidement (40 cc. à la minute).

tableau. On pouvait, avec plus d'à propos, se demander si cette toxicité n'était pas due à l'existence dans la solution d'acide sulfurique libre par neutralisation insuffisante, ou, au contraire, à la présence d'un excès de carbonate de chaux. Mais, en procédant avec précaution, on arrive à une neutralisation exacte de la solution. D'ailleurs, du sérum physiologique acidifié par quelques gouttes de SO^4H^2 et traité ensuite par le carbonate de chaux ne présente aucune propriété toxique nouvelle ; un lapin de 2 kilogrammes 300 reçut, sans accident, 170 cc. de cette solution. Il semble donc que le sucre interverti possède bien réellement une toxicité élevée.

D'ailleurs, il est facile de faire une contre-épreuve, qui met à l'abri de toute cause d'erreur. Il suffit pour cela de répéter l'expérience, en injectant une solution préparée en mélangeant directement parties égales de glycose et de lévulose ; sa toxicité est la même que celle du sucre interverti.

9^e Expérience. — On dissout dans 160 cc. de sérum artificiel 20 grammes de glycose et 20 de lévulose. Le mélange (40 grammes de sucre pour 160 cc. de solution) correspond à une solution de sucre interverti à 25 0/0.

Lapin, 2 kilogr. 250. Injection de la solution ainsi préparée ; meurt avec 95 cc., ce qui représente 23 grammes de sucre injecté et, par kilogramme, 10 grammes de sucre interverti.

10^e Expérience. — 15 grammes de glycose et 15 grammes de lévulose sont dissous dans 120 cc. de sérum artificiel. La solution ainsi obtenue est donc à 25 0/0.

Lapin. 2 kilogr. 150. 80 cc. de cette solution le tuent sur la table.

Quantité totale injectée. 20 gr.

Soit par kilogramme, 9 gr. 3

Toutes les expériences de ce genre amènent au même résultat. La dose de 10 grammes de sucre interverti par kilogramme est un maximum que l'on ne peut dépasser.

Or, dans 10 grammes de sucre interverti, les toxicités partielles du glycose et du lévulose représentent pour chaque sucre la dose capable de tuer seulement 200 à 250 grammes de lapin. Si ces toxicités s'ajoutaient exactement, le sucre interverti ne devrait être toxique qu'à partir de 20 grammes par kilogramme : la toxicité réelle est deux fois plus élevée (1).

Roger (2) a signalé pour les toxicités de la quinine et du chlorure de potassium des résultats du même ordre : « Un lapin succombe quand il a reçu une quantité de chaque poison qui, pris isolément, ne tuerait que 250 grammes ; les deux substances, même en agissant synergiquement, ne devraient faire périr que 580 grammes au lieu de 1 kilogramme ».

Le même fait s'observe aussi pour les mélanges : lactose-urée ; NaCl-SO⁴Mg.

Un lapin de 2 kilog. 950, à qui on avait injecté par kilogramme 3 grammes d'urée et 10 grammes de lactose est mort dans les deux heures. L'équivalent toxique de l'urée étant

(1) En étudiant attentivement les expériences de M.-Martin et Ch. Richet, on peut trouver la preuve de cette hypertoxicité relative du sucre interverti.

Dans l'expérience 3 (*Archives de physiologie*, 1881, page 30), un chien de 7 kilogrammes a reçu, en trois heures, l'injection de 900 cc. de solution de sucre de canne à 750 grammes pour 1,000, soit 95 grammes de sucre par kilogramme, et la mort est survenue seulement une heure après. Dans l'expérience 2 (page 29), un chien de 6 kilogrammes meurt en quelques heures après l'injection de 86 grammes, soit seulement 14 grammes par kilogramme de sucre interverti.

(2) Roger. — Sur le prétendu antagonisme toxique de quelques poisons. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1888, pag. 433.

6 grammes, la solution injectée ne représentait la dose toxique que pour 700 grammes seulement.

Par contre, cette exagération de la toxicité ne s'observe pas pour tous les mélanges de solutions sucrées. Ainsi, à un lapin de 2 kilog. 200, on injecte 20 grammes par kilogramme du mélange saccharose-lactose ; l'animal ne présente aucun accident. De même, le mélange saccharose-glycose ne paraît guère jouir de propriétés toxiques particulières ; il s'est montré inoffensif à la dose de 18 grammes par kilogramme chez un lapin de 2 kilog. 450.

L'étude de la toxicité de solutions renfermant un plus grand nombre de sucres permet d'observer des résultats des plus curieux.

Ainsi, le mélange à parties égales : glycose, saccharose et lévulose a comme équivalent toxique 22 gr. 59, se décomposant de la façon suivante :

15 grammes de sucre interverti + 7 gram. de saccharose.

Or, nous savons que le sucre interverti est toxique à 10 grammes par kilogramme : 15 grammes représentent donc la dose mortelle pour 1.500 grammes ; d'autre part, la toxicité partielle des 7 grammes de saccharose rentre en ligne de compte et est capable de faire périr 300 grammes.

La présence du sucre de canne a donc pour effet de rendre le sucre interverti moins toxique, puisqu'il a fallu chez cet animal injecter, par kilogramme, une dose de solution sucrée qui, normalement, devrait faire périr 1800 grammes du même animal. Il en est de même pour le mélange glycose-lévulose-lactose. Il faut, pour tuer le lapin, injecter, par kilogramme, 18 grammes de ce mélange, c'est-à-dire 12 grammes de sucre interverti et 6 grammes de lactose ; la dose de sucre interverti est encore ici supérieure à celle qui représente son équivalent toxique. En associant dans la même solution les quatre sucres : glycose, lévulose, saccharose et lactose, on voit, au contraire, la toxi-

cité s'exagérer à nouveau. Cette solution tua un lapin de 2 kilogram. 400 à la dose de 11 gr. 55 du mélange par kilogramme.

Les 11 gr. 55 du mélange peuvent se décomposer de la façon suivante :

5 gr. 8	sucres interverti,	dose toxique pour	580 gr.
2 — 9	lactose,	— — —	80 —
2 — 9	saccharose,	— — —	90 —

En faisant la somme de ces toxicités partielles, nous arrivons à ce résultat : le mélange des quatre sucres, glycose, lévulose, saccharose, lactose, tue un kilogramme de lapin à une dose qui, théoriquement, ne devrait être toxique que pour 700 gr.

On voit par cet exemple que l'on peut, dans l'étude de la toxicité des sucres, observer de très curieux phénomènes d'antagonisme et de synergie. Notre but n'étant pas de faire ici une étude de toxicologie, il n'est pas utile de pousser plus loin ces recherches. Il me paraît, d'ailleurs, très difficile de donner de ces résultats une interprétation satisfaisante ; aussi, je me contente de les signaler sans chercher à en donner l'explication.

RAPPORT DE LA TOXICITÉ DES SUCRES ET DE LEUR POIDS MOLÉCULAIRE

On a, depuis longtemps, cherché à préciser la relation qui existe entre la toxicité de diverses substances et leur constitution chimique. Comme le fait judicieusement remarquer Roger, *Traité de Pathologie générale*, page 870, le problème est difficile à résoudre : « La relation, si tant est qu'elle existe, applicable à une espèce vivante ne serait pas applicable à l'autre. »

Nous savons, en effet, que les résultats obtenus dans une

étude de toxicité ne sont valables que pour l'espèce sur laquelle on a expérimenté.

Rabuteau, Richet, Husseman, ont cependant formulé dans leurs grandes lignes les lois auxquelles obéissent les toxicités des métaux et des sels métalliques.

De même pour les alcools, Rabuteau, Dujardin-Beaumetz et Audigé admettent que le pouvoir toxique augmente parallèlement au poids atomique et au point d'ébullition ; — notons que leurs recherches n'ont porté que sur des alcools monobasiques.

Les substances dont nous nous sommes occupés sont des alcools tétra, penta et hexabasiques, des alcools polyvalents à fonction aldéhydrique ou cétosique, ou dérivent de la condensation de deux ou plusieurs molécules de ces derniers. Or, la simple inspection des résultats rapportés dans le tableau montre que la toxicité de ces corps est d'autant plus forte que le poids moléculaire est moins élevé (1) : l'érythrite (poids moléculaire 122) est toxique à 5 grammes par kilogramme ; le glycose (poids moléculaire 180) est toxique à 25 grammes ; le saccharose (poids moléculaire 342) l'est à 31 grammes.

La loi formulée par Dujardin-Beaumetz et Audigé doit donc être modifiée dans sa forme en disant : *les alcools monobasiques* sont d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé. Nous venons de voir, en effet, que pour les alcools tétra, penta et hexabasiques la relation est de sens inverse.

Cette relation ne doit d'ailleurs pas être appliquée aux alcools immédiatement inférieurs (tribasiques) : un lapin a sur-

(1) Cette conclusion a été incidemment mentionnée dans deux notes sur les relations qui existent entre les actions diurétiques et les propriétés osmotiques des sucres. Voir Hédon et Arrous : Comptes rendus, Soc. Biol. 14 novembre 1899 ; Comptes rendus Acad. des Sciences, 13 novembre 1899.

vécu, sans présenter d'accidents, à l'injection de 6 grammes par kilogramme de glycérine, alcool tribasique. De même, avec des composés plus condensés, dextrine, l'équivalent toxique est moins élevé que pour le bihexosé, sucre de canne : la dextrine tue invariablement à 10 grammes par kilogramme.

CHAPITRE IV

ACTION DIURÉTIQUE DE DIFFÉRENTS SUCRES

SACCHAROSE: — LACTOSE. — MALTOSE. — LEVULOSE. — GALACTOSE

Solutions sucrées à 25 0/0.

Injection de 10 grammes de sucre par kilog. chez le lapin.

Les expériences rapportées dans le chapitre II nous ont fait connaître l'action diurétique qu'exerce un sucre type, le glycose, injecté chez le lapin à la dose de 10 grammes par kilogramme et en solution à 25 0/0. Nous devons rechercher quelle influence exercent sur la diurèse et sur sa marche les différents sucres.

Pour chacun d'eux, il nous suffira de donner une ou deux expériences des plus typiques, en ayant soin de signaler à l'occasion les particularités qui méritent d'être mentionnées.

1° SUCRE DE CANNE

Le sucre employé dans ces expériences est celui que l'on trouve couramment dans le commerce et qui sert à tous les usages domestiques.

11° *Expérience.* — Lapin mâle de 1 kilog. 800. Injection de 72 cc. de la solution de sucre de canne à 25 o/o : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.		45	centim. cubes
—	—		35	—
—	—		20	—
—	—		12	—
—	—		8	—
30 —	—		12	==
—	—		8	—

Elimination totale en 110 minutes : 140 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,9$.

12° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kilog. 350. Injection de 92 cc. de la solution de sucre de canne à 25 o/o : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.		58	centim. cubes
—	—		35	—
—	—		30	—
15 —	—		21	—
20 —	—		21	—
—	—		12	—
—	—		8	—

Elimination totale en 108 minutes = 185 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2$.

Dans ces deux expériences, comme d'ailleurs dans toutes celles du même genre, le coefficient diurétique $D = 2$. Le saccharose jouit donc de propriétés diurétiques inférieures à celles du glycose pour lequel $D = 2,8$.

En ce qui concerne la marche de la polyurie, le sucre de canne est à rapprocher de ce que, pour la glycose, nous avons appelé type rare. On n'observe jamais, en effet, la décharge urinaire du début et la représentation graphique de la marche de la diurèse donnerait un tracé analogue à celui que représente la courbe 2.

2° LACTOSE

La solution de sucre de lait pour injection intraveineuse demande à être faite avec quelques précautions. Ce sucre ne se dissout bien qu'à l'ébullition et il ne faut pas craindre de l'y maintenir pendant quelques instants. Il y a intérêt à ne pas préparer la solution longtemps à l'avance sous peine de voir le sucre se précipiter partiellement. Sous le bénéfice de ces remarques, voici deux expériences sur l'action diurétique du lactose.

13° Expérience. — Lapin mâle de 2 kilog. 500. Injection de 100 cc. de la solution de lactose à 25 0/0 : soit 10 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	60	centim. cubes
—	—	86	—
—	—	30	—
15 —	—	25	—
—	—	15	—
45 —	—	22	—

Elimination totale en 105 minutes = 238 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2,3$.

14^e Expérience. — Lapin mâle de 2 kilog. 250. Injection de 88 cc. de la solution de lactose à 25 0/0 : soit 10 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	62	centim. cubes
—	—	35	—
—	—	27	—
—	—	22	—
15 —	—	18	—
—	—	17	—
20 —	—	13	—

Elimination totale en 90 minutes = 194 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2,2$.

Le coefficient diurétique du lactose est 2,2 à 2,3 ; c'est-à-dire que D a une valeur intermédiaire à celui du glycose et à celui du sucre de canne. La marche de la polyurie prête aux mêmes considérations que celles déjà signalées à propos du saccharose : l'élimination, dans les 10 premières minutes, n'atteint que très exceptionnellement le volume de 90 cc.

3° MALTOSÉ

L'action diurétique du maltose a été signalée pour la première fois, par Albertoni (*Memorie della R. Accademia delle scienze dell' Istituto di Bologna*, 1888, t. IX, page 141). L'expérience suivante nous renseigne sur la polyurie que provoque ce sucre.

15^e Expérience. — Lapin mâle de 2 kilogr. — Injection de 80 cc. de la solution de maltose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	74	centim. cubes
—	—	37	—
—	—	16	—
15	—	13	—
20	—	8	—
—	—	5	—

Elimination totale en 85 minutes = 150 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,8$

Il ressort de cette expérience que l'action diurétique du maltose a été rapidement épuisée ; après la 45^e minute, on a recueilli seulement 13 cc. d'urine en 40 minutes. Aussi le coefficient diurétique de ce sucre, est-il notablement inférieur à tous ceux que nous avons vus jusqu'ici. En raison de la marche de la polyurie, le maltose doit être classé avec le saccharose et le lactose ; la diurèse évolue comme dans la courbe 2 du glycose.

4^e LÉVULOSE

Le lévulose employé dans ces expériences est celui que l'on trouve dans le commerce préparé à l'usage des diabétiques. Je rappelle que ce n'est pas un produit absolument pur ; la solution présente toujours une légère coloration jaune, et il reste un résidu insoluble

16^e Expérience. — Lapin mâle de 2 kilog. 150. — Injection de 84 cc. de la solution de lévulose à 25 0/0 : soit 10 grammes par kilogramme.

10 minutes :	Urine.	65	centim. cubes
—	—	55	—
—	—	30	—
—	—	23	—
15	—	16	—
20	—	8	—
—	—	5	—

Elimination totale en 95 minutes = 202 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2.4$

Dans deux autres expériences, on note : pour un lapin de 2 kilogrammes, l'élimination de 180 cc. d'urine, après injection de 80 cc. de solution de lévulose à 25 0/0, soit un coefficient diurétique de 2,2 ; — pour un lapin de 2 kilog. 350, l'élimination de 220 cc., soit un coefficient $D = 2,3$, la quantité injectée étant 92 cc.

L'action diurétique du lévulose n'avait pas été étudiée par M.-Martin et Ch. Richet. Dans ses recherches sur « La manière de se comporter des sucres et leur action sur l'organisme » (*Archives italiennes de Biologie*, 1891), Albertoni conclut que le lévulose ne possède aucune propriété diurétique ; l'expérience précédente démontre, au contraire, que le lévulose provoque une abondante diurèse. Le résultat rapporté par Albertoni s'explique d'ailleurs tout naturellement, si on se reporte à ses expériences ; on s'aperçoit, en effet, que la dose de lévulose injectée par lui est très faible, 10 grammes pour un chien de 15 kilogrammes, c'est-à-dire moins de 1 gramme par kilogr. à cette même dose, le glycose ne déterminerait qu'une polyurie insignifiante.

5° GALACTOSE

17° *Expérience.* — Lapin mâle 2 kilog. 120. Injection de 84 cc. de la solution de galactose à 25 0/0 : soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10. minutes	Urine.	70	centim. cubes
—	—	34	—
—	—	29	—
—	—	23	—
—	—	15	—
—	—	14	—
20 —	—	11	—
—	—	6	—

Elimination totale en 100 minutes = 202 cc.

Coefficient diurétique, D = 2,4.

En dépit de la valeur peu considérable qu'atteint le volume de l'urine secrétée dans les 10 premières minutes, il nous semble qu'il n'y a pas lieu de rapprocher le galactose des sucres précédemment étudiés. On voit, en effet, que l'élimination dans les 10 premières minutes est le double de celle qui se fait dans la période suivante : la courbe construite avec ces valeurs donnerait un tracé analogue à celui qui est représenté dans la courbe 1 du glycose.

J'ai volontairement omis de parler ici de l'action diurétique du sucre interverti ; en raison de sa toxicité, il est impossible de l'injecter à la dose de 10 grammes par kilog. et dès lors, la polyurie qu'il provoque ne saurait être comparée à celle que déterminent les autres sucres. Je réserve aussi pour une autre

partie l'étude de l'action diurétique des sucres, tels que : l'Arabinose, le Raffinose, l'Erythrite, etc., etc. Ces corps sont des produits d'usage peu fréquent ; leur prix commercial oblige à les employer avec une certaine parcimonie ; de plus, pour certains d'entr'eux la dose de 10 grammes par kilog. représente l'équivalent toxique, ou s'en rapproche, en sorte que l'étude de leurs propriétés diurétiques gagnera à être faite après que nous connaîtrons les variations imprimées à la polyurie par les modifications dans les doses de sucre injecté. Je n'ai eu en vue dans cette partie que l'étude de l'action diurétique des sucres les plus usuels.

On voit, en somme, que toutes ces substances jouissent de propriétés diurétiques très énergiques. Mais, contrairement à ce que laisserait supposer la lecture des mémoires de M.-Martin et Ch. Richet et d'Albertoni, il existe entre les sucres des différences tant au point de vue de l'intensité de ces propriétés qu'à celui de la marche de la polyurie. Le galactose seul détermine une polyurie dont la marche est analogue à celle qui constitue pour le glycose le type habituel (courbe 1). Le saccharose, le lactose, le lévulose, le maltose, doivent à ce point de vue être réunis dans un même groupe et il convient de les rapprocher de ce que nous avons appelé le type rare du glycose (courbe 2). On voit, d'autre part, que chaque sucre possède un coefficient diurétique qui lui est propre.

En prenant la valeur de ce coefficient comme mesure de l'activité des propriétés diurétiques, nous arrivons à classer ces sucres dans l'ordre suivant :

Glycose...	$D = 2,8$	Lactose...	$D = 2,2$
Galactose .	$D = 2,4$	Saccharose	$D = 2$
Lévulose . .	$D = 2,4$	Maltose...	$D = 1,8$

CHAPITRE V

INFLUENCE DE QUELQUES FACTEURS SUR LA POLYURIE PRODUITE PAR LES SUCRES

1° INFLUENCE DE LA DOSE ET DE LA DILUTION

La première question qui se pose est celle de savoir à partir de quelle dose les sucres provoquent une polyurie assez notable ? D'après les recherches de M.-Martin et Ch. Richet (*loc. citato*), la dose de 1 gramme par kilogramme suffirait. Leurs expériences ont été faites sur le chien et nous verrons, d'autre part, jusqu'à quel point cette conclusion se contrôle ; mais, chez le lapin, le glycose ne possède, à cette dose, aucune propriété diurétique : un lapin de 2 kilog. 200, après injection de 1 gramme par kilogramme de la solution de glycose à 25 0/0 n'élimina, en une heure, que 5 cc. d'urine.

Mais il y a lieu de faire, à ce point de vue, une distinction, selon que le sucre employé est ou n'est pas directement assimilable ; c'est ainsi que l'injection de sucre de canne à la dose de 1 gramme par kilogramme amena chez un lapin l'élimination de 18 cc. d'urine en une heure.

A la dose de 2 grammes par kilogramme, le glycose ne pro-

voque encore qu'une polyurie insignifiante, comme l'indique l'expérience suivante :

18° *Expérience.* — Lapin, 1 kilogr. 970. Injection de 16 cc. de la solution de glycose à 25 0/0, soit 2 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine	9 cc
—	—	6 cc 5
—	—	1 cc 8
1 heure	—	2 cc 7

Elimination totale = 20 cc.

Le volume total d'urine éliminé dans cette expérience n'est guère élevé; nous arrivons, cependant, à ce que l'on peut appeler le seuil de l'action diurétique. Déjà à cette dose l'urine présente tous les caractères de l'urine polyurique et, à partir de ce point, nous allons voir les propriétés diurétiques du glycose se manifester avec leur netteté et leur intensité habituelles.

19° *Expérience.* — Lapin, 2 kilogrammes. Injection de 24 cc. de la solution de glucose à 25 0/0, soit 3 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine	35 centim. cubes
—	—	9,5 —
—	—	5 —
20 —	—	5 —
30 —	—	3 —

Elimination totale = 57 cc.

Coefficient diurétique, D = 2,3

20^e *Expérience.* — Lapin mâle de 1 kilog. 850. — Injection de 29 cc. de la solution de glycose à 25 0/0 : soit 4 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	38	centim. cubes
—	—	14	—
—	—	9	—
20 —	—	10	—
30 —	—	11	—

Elimination totale en 80 min. = 82 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2, 8$.

Ces expériences montrent de la façon la plus nette que l'action diurétique du glycose se manifeste avec une assez grande intensité à partir de 3 grammes par kilogramme. La polyurie s'installe alors avec la même marche qu'elle suit dans les expériences types à 10 grammes de sucre par kilogramme ; la décharge urinaire qui se produit dès les premières minutes qui suivent l'injection se marque aussi nettement, comme le montre l'expérience 19. A la dose de 4 grammes par kilogramme, nous voyons le coefficient diurétique atteindre 2, 8, c'est-à-dire la valeur habituelle qu'il présente dans les expériences types.

Pour s'éclairer complètement sur l'influence réciproque de la dose et de la dilution de la substance injectée sur la polyurie, il faut évidemment posséder les notions suivantes : action diurétique des différentes doses aux différentes dilutions. On voit, en somme, que les mêmes expériences peuvent servir à étudier le rôle de l'un et de l'autre de ces facteurs et qu'il est inutile de les séparer.

Les différentes dilutions employées ont été celles de 10, 25 et 50 0/0 ; en ce qui concerne les doses, l'expérience de comparaison étant faite à 10 grammes par kilogramme, j'ai choisi 5 et 15 grammes comme valeurs extrêmes, de façon à rester toujours bien au-dessous des limites toxiques.

SOLUTIONS SUCRÉES A 25 0/0

21° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kilog. 650. — Injection de 52 cc. de la solution de glycose à 25 0/0, soit 5 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	67	centim. cubes
—	—	. . .	16	—
—	—	. . .	17	—
20	—	. . .	18	—
—	—	. . .	12	—
—	—	. . .	10	—

Elimination totale en 90 min. = 140 cc

Coefficient diurétique, D = 2, 6.

22° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kilog. 300. — Injection de 138 cc. de la solution de glycose à 25 0/0, soit 15 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	93	centim. cubes
—	—	. . .	63	—
—	—	. . .	45	—
—	—	. . .	30	—
—	—	. . .	21	—
—	—	. . .	17	—
—	—	. . .	15	—
15	—	. . .	19	—
—	—	. . .	11	—
—	—	. . .	5	—

Elimination totale en 115 minutes = 319 cc.

Coefficient diurétique, D = 2, 3.

Rappelons-nous que l'injection de 10 grammes de glycose par kilogramme, à la même dilution, donne comme coefficient diurétique : $D = 2,8$.

SOLUTIONS SUCRÉES A 10 0/0

23° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kilog. 650. — Injection de 130 cc. de la solution de glycose à 10 0/0, soit 5 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	56	centim. cubes
—	—	30	—
15 —	—	16	—
20 —	—	20	—
25 —	—	10	—
—	—	10	—

Elimination totale en 105 minutes = 142 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1$

24° *expérience.* — Lapin mâle de 2 kgr. 260. Injection de 226 cc. de la solution de glycose à 10 0/0, soit 10 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	90	centim. cubes.
—	—	44	—
—	—	34	—
15 —	—	28	—
—	—	18	—
25 —	—	25	—
—	—	15	—

Elimination totale en 110 minutes = 254 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,1$.

25° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kgr. 500. Injection de 375 cc. de la solution de glycose à 10 0/0, soit 15 grammes par kilogramme.

Pendant la durée de l'injection :

15 minutes Urine. 45 centim. cubes.

Après l'injection :

10 minutes	Urine.	56 centim. cubes.
—	—	35 —
—	—	24 —
—	—	18 —
—	—	17 —
—	—	15 —
—	—	15 —
20 —	—	26 —
—	—	13 —
Une heure	—	12 —

Elimination totale en 3 heures 5 = 276 cc.

Coefficient diurétique, D = 0,7.

SOLUTIONS SUCRÉES A 50 0/0

26° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kgr. 600. Injection de 26 cc. de la solution de glycose à 50 0/0, soit 5 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	60 centim. cubes.
—	—	26 —
20 —	—	15 —
40 —	—	10 —
—	—	5 —

Elimination totale en 2 heures = 116 cc.

Coefficient diurétique, $D = 4,4$.

27° *Expérience.* — Lapin mâle de 2 kgr. 320. Injection de 46 cc. de la solution de glycose à 50 0/0, soit 10 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	86 centim. cubes.
—	—	. . .	48 —
—	—	. . .	30 —
15 —	—	. . .	24 —
20 —	—	. . .	18 —
—	—	. . .	15 —
—	—	. . .	10 —

Elimination totale en 105 minutes = 231 cc.

Coefficient diurétique, $D = 5$.

Arrêtons-nous à la discussion de ces expériences.

A LA DILUTION FIXE DE 25 0/0, le glycose injecté à la *dose de 10 grammes par kilogramme* donne pour D la valeur 2,8 ; en somme, si on rapporte l'élimination au kilogramme d'animal, on voit que la quantité injectée, 10 grammes de sucre ou mieux 40 cc. de la solution, amène une diurèse que l'on peut exprimer par $40 \times 2,8 = 112$ cc.

A la *dose de 5 grammes par kilogramme*, la valeur du coefficient diurétique n'est guère modifiée ; il est de 2,6 dans l'expérience 21. Le volume d'urine éliminé, atteint encore ici environ le triple du volume de liquide qui a été injecté ; l'action diurétique est donc, toutes proportions gardées, aussi forte à cette dose qu'elle l'est à 10 grammes par kilogramme. Il convient toutefois, de se rappeler ici les considérations antérieurement exposées sur l'importance qu'il faut attribuer,

dans l'étude de l'action diurétique d'une substance, à la valeur de l'élimination totale et à la quantité de liquide soustraite à l'organisme. Or, il est évident que, dans l'expérience 21, la valeur de l'élimination totale rapportée au kilogramme d'animal sera exprimée par l'équation $20 \times 2,6 = 52$ cc. puisqu'il n'est injecté par kilogramme que 20 cc. de la solution sucrée (soit 5 gr.); la perte d'eau subie par l'organisme est $52 - 20 = 32$ cc. La valeur de l'élimination totale et la perte d'eau subie par l'organisme sont moitié moindres que dans les expériences faites à 10 grammes de sucre par kilogramme : il existe donc, ici, une proportionnalité absolue entre la dose de sucre injectée et l'intensité de la polyurie, le coefficient diurétique conservant sa valeur habituelle.

La proportionnalité se maintient-elle lorsqu'on emploie des doses plus élevées ? — en d'autres termes, pour l'injection *de 15 grammes de sucre par kilogramme*, y a-t-il une élimination une fois et demie supérieure à celle qui se produit pour l'injection de 10 grammes de sucre ? Pour qu'il en fût ainsi, il faudrait que D conservât à cette dose la valeur qu'il présente aux doses de 5 et 10 grammes par kilogramme. Or, dans l'expérience 22 (15 gr. par kgr.), D égale 2,3, c'est-à-dire est assez sensiblement diminué. Si la polyurie était exactement proportionnelle à la dose de sucre injecté, le coefficient diurétique étant 2,8, l'élimination serait $2,8 \times 138$ cc. = 386 cc., alors qu'elle n'atteint que 319. cc. La dose de 15 grammes de glycose par kilogramme ne produit donc pas proportionnellement une polyurie aussi forte que celles de 5 et 10 grammes par kilogramme, et il semble qu'au delà de 10 grammes par kilogramme le rein est soumis à une excitation trop forte : cette dose (10 gr.) paraît donc être un optimum qu'il ne faut pas dépasser.

A un tout autre point de vue, il est aisé de se rendre compte, par les expériences, qu'il existe une relation assez étroite entre le poids de glycose injectée et le volume d'urine éliminée :

pour chaque gramme de sucre, il y a environ 11 cc. de liquide sécrété. Cette relation ne s'applique naturellement qu'aux doses comprises entre 5 et 10 grammes par kilogramme ; l'activité diurétique diminuant à partir de ce point, l'élimination n'est plus que de 9 cc. par gramme de sucre (expérience 22). Dans les mêmes limites, la valeur de D reste absolument indépendante de la dose de sucre injectée.

A LA DOSE FIXE DE 10 GRAMMES PAR KILOGRAMME, le glycose en solution à 25 0/0 a pour coefficient diurétique 2,8.

Pour les solutions à 10 0/0 (expériences 23 et 24), D n'égale plus que 1, le volume de liquide éliminé est donc sensiblement le même que celui qui a été injecté. L'expérience 25 est intéressante à noter en ce qu'elle démontre une fois de plus que la dose de 15 grammes par kilogramme est supérieure à l'optimum eu égard à l'activité diurétique du glycose ; nous voyons, en effet, le coefficient diurétique s'abaisser à 0,7 ; l'élimination ne représente plus que les 7/10 du volume de liquide injecté.

Pour la solution à 50 0/0, le coefficient diurétique s'élève en moyenne à 4,7. On conçoit immédiatement que l'activité diurétique du sucre diminue ; si les propriétés diurétiques conservaient la même intensité que pour les solutions à 25 0/0, le coefficient diurétique devrait s'élever à 5,6, c'est-à-dire atteindre une valeur deux fois plus forte que celle qu'il présente en solution à 25 0/0.

D'ailleurs, les expériences relatives à l'étude de la toxicité des sucres nous ont appris que la solution à 50 0/0 fait s'abaisser l'équivalent toxique et produit des troubles trophiques : les expériences 26 et 27 ne doivent donc être retenues que parce qu'elles permettent de fixer d'une façon plus précise les modifications imprimées à la valeur du coefficient diurétique par l'emploi de solutions sucrées plus concentrées.

Cette étude nous montre, en somme, que, pour une même dose, le coefficient D varie avec le titre des solutions, il s'élève pour les solutions plus concentrées, s'abaisse pour les solutions plus diluées ; pour une même dilution, la valeur de D n'est pas influencée par la dose de sucre injectée, du moins dans les limites comprises entre 4 et 10 grammes de glycose par kilogramme. L'analyse des expériences 21 à 27 montre que ces conclusions se vérifient dans tous les cas, quelles que soient les doses et les dilutions étudiées.

Toutes les déductions qui précèdent sont basées sur des expériences faites avec un même sucre, le glycose. Nous nous sommes cependant assuré qu'elles se contrôlent, au moins dans leurs points essentiels, quel que soit le sucre employé. Les expériences rapportées ici vont nous en donner la preuve.

28^e *Expérience*. — Lapin : 2 kilog. 800. Injection de 160 cc. de solution de lévulose à 14 0/0, soit 8 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	70	centim. cubes
—	—	. . .	57	—
—	—	. . .	46	—
—	—	. . .	33	—
—	—	. . .	27	—
15	—	. . .	25	—
20	—	. . .	15	—
—	—	. . .	7	—

Elimination totale = 280 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,7$.

Le lévulose en solution à 25 0/0 a pour coefficient diurétique 2,4 ; avec une solution plus diluée, 14 0/0, D s'abaisse et

n'est plus que 1,7 ; le résultat ne diffère pas de ceux déjà signalés avec le glycose

29^e *Expérience.* — Lapin, 2 kilog. 150. — Injection de 120 cc. de solution de lévulose à 25 0/0, soit 14 grammes de sucre par kilogramme.

Élimination totale en une heure et demie = 240 cc.

Coefficient diurétique $D = 2$.

Cette expérience montre que si la dose de lévulose injecté est supérieure à 10 grammes par kilogramme, le coefficient diurétique s'abaisse; il semble donc que, pour le lévulose comme pour le glycose, la dose de 10 grammes par kilogramme, soit un optimum.

Le lactose en solution à 40 p. 100, donne $D = 3$; en solution à 25 0/0, $D = 2$. Un simple calcul montre qu'il y a encore ici une diminution relative de l'activité diurétique en raison de la concentration trop forte de la liqueur employée; on voit cependant que D s'élève, la solution étant plus concentrée.

La diminution relative de la polyurie avec l'emploi de solutions très concentrées n'est toutefois peut-être pas un fait général à tous les sucres. Pour le saccharose par exemple, les solutions à 50 0/0 provoquent une polyurie de même intensité que les solutions à 25 0/0, c'est-à-dire que pour ce sucre, le coefficient diurétique est au moins deux fois plus élevé à 50 0/0 qu'il ne l'est à 25; c'est du moins ce qui paraît résulter des expériences suivantes, résumées brièvement :

Lapin	2 klg.	320	—	10 gr.	saccharose à 25 0/0	$D = 2$
	2	—	450	—	5	$D = 2,3$
	1	—	820	—	10	$D = 4,6$
	2	—	130	—	10	$D = 4,2$
	1	—	830	—	5	$D = 4,5$
	2	—	220	—	8	$D = 1$

Mais en dépit de ces particularités, on voit par ce qui précède que le coefficient diurétique subit, avec les différentes dilutions, des variations de même sens. Aussi l'ensemble de cet exposé permet-il de formuler les propositions suivantes :

1° Chaque sucre possède, pour une dilution déterminée, un coefficient diurétique propre ;

2° La valeur du coefficient diurétique est, dans certaines limites, indépendante de la dose de sucre injecté ;

3° Pour un même sucre, le coefficient diurétique s'abaisse lorsque la solution est plus diluée, et s'élève lorsqu'elle est plus concentrée. Il possède cependant pour chaque sucre une valeur optimum à un certain degré de dilution ; cet optimum est atteint pour la plupart des sucres à la dilution de 25 0/0.

4° La valeur de l'élimination totale n'est nullement influencée par les modifications dans le titre des solutions ; elle est au contraire sensiblement proportionnelle à la dose de sucre injecté, réserves faites pour les doses supérieures à 40 grammes par kilogramme.

2° INFLUENCE DE LA RAPIDITÉ DE L'INJECTION.

Dans toutes les expériences rapportées jusqu'ici, la vitesse d'injection était en moyenne de 25 cc. à la minute : il ne faudrait pas en conclure que l'apport brusque du sucre dans l'organisme soit une condition indispensable pour que cette substance produise ses effets diurétiques. La polyurie se manifeste avec une égale intensité lorsque la solution sucrée est injectée à une vitesse moins considérable : c'est ce que montrent les expériences suivantes.

30° *Expérience.* — Lapin mâle, 2 kilogr. 350. Solution de sucre de canne à 25 0/0. Injection de 94 cc. de cette solution, soit 10 grammes de sucre par kilogr., avec une vitesse de 1 cc. à la minute.

Tout d'abord l'urine ne s'écoule pas. Lorsque la polyurie s'est installée, on recueille :

42 minutes après le début,	soit 42 cc. injectés.	Urine 28 cc.
18	— 60 cc. — —	40 cc.
18	— 78 cc. — —	45 cc.
18	— 94 cc. — —	40 cc.

L'injection est terminée. On recueille encore :

15 minutes	Urine 19 centim. cubes
1 heure	— 20 —

Elimination totale = 192 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2$.

31° *Expérience.* — Lapin mâle, 2 kilogr. 700. Solution de saccharose à 25 0/0. Injection de 90 cc. de cette solution, soit 8 gram. par kilogr., en une heure.

Pendant la même heure	Urine 115 cc.
— 45 minutes	— 50 cc.

Elimination totale = 165 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,8$

L'apport brusque d'une quantité considérable de sucre n'est donc pas indispensable pour que la polyurie se manifeste ; pour une injection très lente, soit 1 cc. à la minute (expérience 30), le coefficient diurétique atteint la même valeur que dans les expériences d'injection rapide.

La même expérience (30) met bien en évidence une particularité que présente la polyurie : on voit qu'elle s'installe d'abord lentement, puisque, à la 42^e minute, l'élimination n'est que de 28 cc. pour 42 cc. injectés. Puis, la sécrétion s'accélère, de sorte que dans un même intervalle de temps l'élimination est le double de la quantité injectée ; la diurèse se continue d'ailleurs après cessation de l'injection.

Nous savons que l'on peut, en diminuant la vitesse de l'injection rendre les solutions sucrées moins toxiques ; nous avons vu d'autre part que l'intensité de la polyurie est, dans certaines limites, proportionnelle à la dose de sucre injectée. Il en résulte *a priori* que c'est au procédé des injections lentes qu'il faudra s'adresser pour obtenir des diurèses très abondantes puisque ce procédé permet d'employer, sans danger, les doses les plus élevées. Les expériences suivantes montrent à quelle valeur peut s'élever l'élimination urinaire quand on fait usage de ce procédé.

32^{me} Expérience. — Lapin mâle, de 1 kilog. 950. Solution de sucre de canne à 25 0/0.

20 minutes	Quantité injectée		Urine éliminée	
	60 centim. cubes		50 centim. cubes	
—	40	—	105	—
—	35	—	112	—
—	27	—	62	—
—	27	—	54	—
—	10	—	23	—
—	10	—	10	—

En 2 heures 20 minutes, il a été injecté 209 centimètres cubes de la solution de sucre de canne. L'élimination dans le même temps a été de 416 centimètres cubes.

33^{me} Expérience. — Lapin mâle de 1 kilog. 950. Solution de sucre de canne, à 25 0/0.

	Quantité injectée.		Volume d'urine éliminée.	
20 minutes	80 centim. cubes		60 centim. cubes	
—	50	—	82	—
—	40	—	67	—
—	35	—	59	—
—	35	—	50	—
—	10	—	20	—
—	0	—	10	—
—	0	—	4	—

En 2 heures, il a été injecté 250 centimètres cubes de la solution de sucre de canne.

L'élimination, en 2 heures et 1/2, a atteint 352 cent. cubes.

34^{me} Expérience — Lapin mâle de 1 kilog. 800. Solution de sucre de canne, à 25 0/0.

	Quantité injectée		Urine éliminée	
10 minutes	65 centim. cubes		28 centim. cubes	
—	65	—	65	—
—	50	—	70	—
—	0	—	45	—
—	0	—	20	—
—	0	—	6	—

Il a été injecté, en 30 minutes, 180 centimètres cubes de la solution de sucre de canne. L'élimination a atteint, en 1 heure, 234 centimètres cubes.

Ces expériences permettent de préciser les conditions dans lesquelles il convient de se placer pour obtenir, par le procédé

des injections lentes, les polyuries les plus abondantes. L'élimination peut s'élever à 300 et même 400 cc. (expérience 32), ce qui représente, pour l'animal, une perte de liquide de 200 cc. De plus, dans les expériences d'injection lente, la polyurie est plus exactement proportionnelle à la dose de sucre injectée ; nous avons vu que, dans le cas d'injection rapide, cette proportionnalité cesse d'exister lorsque la dose dépasse 10 grammes par kilogramme.

La comparaison des expériences 32 et 33 montre que la proportionnalité entre la quantité de sucre injecté et la valeur de la polyurie se produit d'autant mieux que l'injection est faite plus lentement. Deux animaux de même poids, 4 kilogr. 950, reçoivent, l'un 209 cc. de la solution de sucre de canne en 2 heures 20 minutes, l'autre 250 cc. de la même solution en 2 heures : le premier, qui a reçu une dose moindre de sucre injectée dans un temps plus long, fournit l'élimination la plus considérable, soit 416 cc.

Dans l'expérience 34, la vitesse d'injection est plus grande ; aussi voyons-nous le coefficient diurétique s'abaisser à 1,3.

Ces données sont utiles à retenir, surtout dans le cas où l'injection intraveineuse de solutions sucrées comme diurétique prendrait place en thérapeutique. Chez l'homme, en effet, en raison sans doute d'une sensibilité plus grande aux modifications du milieu intérieur, il importe de ne pas introduire brusquement dans l'organisme un liquide étranger. Or, l'injection lente n'empêche nullement le sucre de produire ses effets diurétiques, et de plus, elle recule les limites toxiques. Il y a là deux raisons théoriques qui peuvent légitimer l'emploi de ce procédé en clinique.

3° INFLUENCE DES INJECTIONS SUCCESSIVES

Le rôle de ce facteur doit être envisagé à deux points de vue : a) injections immédiatement successives, la seconde étant faite dès que l'effet diurétique de la première est épuisé ; — b) injections se succédant à intervalles plus espacés, tous les jours, par exemple.

a) INJECTIONS IMMÉDIATEMENT SUCCESSIVES. — En raison de l'intensité de la polyurie provoquée par les sucres, en raison surtout du fait que la polyurie cesse avant l'élimination totale de la substance injectée, on est amené à penser que l'organisme a subi de par la première injection un maximum de déshydratation que l'on ne saurait dépasser. Mais, en réalité, il n'en est rien, et une seconde injection faite après cessation des effets de la première provoque encore une abondante diurèse.

35° *Expérience.* — Lapin mâle de 4 kgr. 400. Injection de 67 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0 ; soit 12 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine	48 centim. cubes
—	—	19 —
—	—	13 —
20 —	—	16 —
30 —	—	16 —
—	—	10 —

Élimination totale en 2 heures = 122 cc.

Coefficient diurétique, D = 1,8.

On injecte alors 56 cc. de la même solution : soit 10 grammes de sucre par kilogramme, et on recueille :

10 minutes	Urine	52 centim. cubes
—	—	25 —
—	—	8 —
30 —	—	14 —

Elimination totale = 99 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,7$.

Dans cette expérience, le coefficient diurétique atteint encore 1,7 pour la seconde injection : il n'est pas sensiblement diminué.

« Lorsque l'expérience a duré longtemps, disent M.-Martin et Ch. Richet, la nouvelle injection ne détermine plus qu'une polyurie très passagère et la sécrétion diminue rapidement » (*Loco citato*, p. 17). On voit par cette expérience qu'il faut pousser la déshydratation très loin pour supprimer l'action diurétique d'une nouvelle injection. En échange, la durée de l'élimination est assez fortement diminuée ; dans l'expérience précédente, la polyurie due à la seconde injection est déjà terminée au bout de la première heure.

b) INJECTIONS SE SUCCÉDANT A INTERVALLES PLUS ESPACÉS. — L'expérience suivante montre quelles modifications subit la polyurie lorsque, chez un même animal, on répète pendant plusieurs jours l'injection de solution sucrée.

36^e Expérience. — Lapin mâle. Pèse, le 6 novembre, 2 kilogrammes 750.

Dates	Poids	Glycose injecté par kgr.	Elimination	Coeff. diur.
6	2,750	10 gr. à 10 0/0	280 cc.	1
8	2,650	5 gr. à 10 0/0	144 cc.	1
10	2,450	idem.	219 cc.	1,7
11	2,300	idem.	161 cc.	1,3
12	2,300	idem.	183 cc.	1,5
13	2,500	idem.	202 cc.	1,6
15	2,260	10 gr. à 10 0/0	271 cc.	1,2
16	2,200	7 gr. à 10 0/0	184 cc.	1,2
17	2,250	7 gr. à 25 0/0	196 cc.	2,5
18	2,170	10 gr. à 25 0/0	246 cc.	3
20	2,320	10 gr. à 50 0/0	231 cc.	4,1

Il est difficile de trouver dans cette expérience la preuve que le rein, sous l'influence d'injections répétées, élimine une quantité plus grande d'urine. Il convient cependant de noter que D atteint parfois, dans cette expérience, une valeur plus élevée que normalement ; ainsi, dans les premiers jours, pour la solution à 10 0/0, le coefficient diurétique a atteint 1,7 (le 10 novembre).

On remarquera que, dans cette expérience, l'animal subit une diminution de poids progressive ; la raison en est, sans doute, dans le fait que les injections sont trop rapprochées, 11 injections en 15 jours. En les espaçant davantage, on n'observe pas cette perte de poids :

L'expérience suivante en donne la preuve.

37° *Expérience.* — Lapin mâle, 2 kgr. 630.

Date	Poids	Lactose injecté par kgr.	Elimin.	Coeff. diurét.
5 mars	2,630	10 gr. à 25 0/0	233 cc.	2,2
8 mars	2,650	idem.	246 cc.	2,3
10 mars	2,650	idem.	213 cc.	2

4° INFLUENCE DE QUELQUES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

a) EXTIRPATION D'UN REIN. — Il était intéressant de rechercher si, après extirpation de l'un des reins, le rein du côté opposé serait capable de suffire immédiatement à l'élimination qui est, normalement, effectuée par ces deux organes. L'expérience montre que, dans les cas d'injection intraveineuse de la solution sucrée, la suppléance fonctionnelle se fait immédiatement, en sorte que la polyurie ne subit aucune diminution.

38^{me} *Expérience.* — Lapin, 2 kilogrammes. Extirpation du rein gauche par une petite incision faite dans la région où l'on sent cet organe. Suture de la paroi. 30 minutes après, on injecte 80 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0 (soit 10 gr. de sucre par kgr).

10 minutes	Urine.	48	centim. cubes
—	—	32	—
—	—	21	—
15	—	13	—
—	—	15	—
—	—	10	—
—	—	8	—

Elimination totale = 147 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,8$.

39^{me} *Expérience.* — Lapin, 2 kgr. 250. Même expérience. Une heure après l'extirpation du rein, on injecte 90 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0, soit 10 gr. de sucre par kgr.

10 minutes	Urine.	51	centim. cubes
—	—	30	—
—	—	26	—
15	—	26	—
20	—	22	—
—	—	15	—
—	—	10	—

Elimination totale = 180 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2$.

Dans cette dernière expérience, le coefficient diurétique atteint sa valeur normale ; il est légèrement plus élevé que dans celle qui précède. Notons, à ce propos, que l'injection, dans ce dernier cas, a été faite une heure après l'extirpation du rein : l'animal a eu un temps plus long pour se remettre du traumatisme opératoire.

b) SECTION DE LA MOELLE. — « La polyurie, dit Albertoni (*Archives Ital. de Biol.* t. XV, 1891), ne dépend pas de l'irritation de la moelle allongée, puisqu'elle se produit après section de la moelle. » Cette assertion ne nous fournit aucun renseignement sur le point de savoir si cette lésion nerveuse n'exerce aucune influence sur la diurèse provoquée par les sucres. Sans doute, l'action diurétique se manifeste encore après la section de la moelle, mais, comme l'indique l'expérience, elle subit de ce fait une diminution très appréciable.

40^{me} Expérience. — Lapin, 2 kgr. 050. Section de la moelle au niveau de la première vertèbre dorsale. On laisse reposer l'animal 45 minutes. On injecte alors 82 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0, soit 10 gr. de sucre par kgr.

10 minutes	Urine.	50	centim. cubes
—	—	25	—
—	—	18	—
—	—	13	—
20	—	13	—
—	—	8	—
—	—	6	—

Elimination totale = 115 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,4$.

41^e Expérience. — Lapin : 2 kilogrammes. Section de la moelle au niveau de la première vertèbre dorsale. On laisse reposer l'animal pendant 5 heures, puis on injecte 80 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0, soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	18	centim. cubes
—	—	15	—
—	—	15	—
—	—	44	—
—	—	13	—
20	—	8	—
—	—	5	—

Elimination totale = 118 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,4$.

Dans la première de ces deux expériences, l'injection a été faite peu de temps (45 minutes) après la section de la moelle et l'on pourrait supposer que l'animal n'est pas encore remis du traumatisme ; mais l'expérience 41 montre que le résultat n'est pas sensiblement modifié si on laisse reposer l'animal pendant un temps plus long. Il est bien rationnel de rapporter

à la lésion elle-même la diminution assez considérable de la polyurie constatée dans l'un et l'autre cas.

c) ENERVATION DES REINS. — Les expériences de Munk (*Archiv. fur path. Anat. und. Phys.*, 1887, t. CVII, p. 291) nous ont appris que si l'on fait circuler à travers le rein isolé du sang laqué additionné de sucre dans des proportions telles que la teneur du sang en sucre soit au moins de 4 pour 100, il se produit une sécrétion urinaire très abondante. Munk en conclut que le sucre exerce sur l'épithélium rénal une action directe.

En raison de ces faits, il est naturel de supposer *a priori* que l'énervation des reins ne saurait empêcher la polyurie de se produire ; l'expérience montre qu'elle subit cependant une notable diminution.

42^e Expérience. — Lapin, 2 kilog. 450. On aborde les reins par la laparotomie et on sectionne les nerfs autour des vaisseaux. L'animal est laissé au repos pendant une demi-heure ; on injecte alors 100 cc. de la solution de saccharose à 25 0/0, soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	45	centim. cubes
—	—	47	—
—	—	25	—
15	—	15	—
—	—	10	—
—	—	3	—

Elimination totale = 145 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1, 4$.

La diminution de la valeur de D s'observe dans les mêmes proportions lorsqu'on combine, sur un même animal, l'extirpation d'un rein et l'énervation de l'autre.

43^e *Expérience.* — Lapin, 2 kilog. 250. — Extirpation du rein gauche et énérvation du rein droit. 30 minutes après, injection de 90 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0, soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	40	centim. cubes
—	—	. . .	37	—
—	—	. . .	23	—
—	—	. . .	13	—
15 —	—	. . .	10	—
30 —	—	. . .	10	—

Elimination totale = 133 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,4$.

Nous avons vu précédemment (exp. 38 et 39) que l'extirpation d'un rein ne modifie nullement la valeur du coefficient diurétique ; si ce rein est séparé de ses connexions nerveuses, la polyurie s'élève moins haut, mais atteint cependant la même valeur que lorsque les deux reins sont énérvés. Ces résultats devront être pris en considération dans les recherches relatives au mécanisme de l'action diurétique des sucres.

d) INFLUENCE DU JEUNE ET DU RÉGIME. — Toutes les expériences rapportées jusqu'ici concernent des animaux en pleine digestion ; on sait, en effet, que le lapin a toujours son estomac rempli d'aliments. Pour faire la part qui peut revenir à ce facteur, nous avons maintenu des lapins à jeun pendant des intervalles de temps variables ; dans aucun cas la polyurie provoquée par l'injection de solution sucrée n'a paru subir de modifications.

44^e *Expérience.* — Lapin, 2 kilog. 200. Tenu à jeun pendant deux jours et demi, ne pèse plus que 2 kilogrammes. On

injecte 80 cc. de la dissolution de sucre de canne à 25 0/0, soit 40 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	75	centim. cubes
—	—	37	—
—	—	24	—
—	—	18	—
—	—	11	—
45	—	12	—
30	—	43	—

Élimination totale = 190 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2,3$.

L'animal, remis en cage, est encore laissé sans nourriture. Trois jours après, on fait une nouvelle injection ; l'animal ne pesant plus que 1 kilogr. 820, on injecte 72 cc. de la solution, soit 40 grammes de sucre par kilogramme.

40 minutes	Urine.	65	centim. cubes
—	—	28	—
—	—	13	—
—	—	7	—
15	—	41	—
35	—	41	—

Élimination totale = 135 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,8$.

Ainsi, en dépit d'un jeûne prolongé cinq jours durant et dont l'effet s'exprime par une perte de poids de 400 grammes, la polyurie n'est guère modifiée.

Un résultat plus intéressant est fourni par l'étude de l'action diurétique des sucres chez les lapins tenus pendant plusieurs jours à un régime exclusivement composé d'avoine.

La privation systématique de tout liquide détermine chez cet animal des conditions particulières dont l'effet se traduit par une diminution dans la valeur de D.

45° *Expérience.* — Lapin 2 kilogr. 300. Tenu à jeun pendant deux jours, mange, durant les 4 jours suivants, 60 gr. d'avoine tous les jours. Au bout de ce temps, il pèse 2 kilogrammes. Injection de 80 cc. de la solution de saccharose à 25 0/0, soit 10 grammes par kilogramme.

10 minutes	Urine.	20	centim. cubes
—	—	12	—
—	—	18	—
—	—	13	—
—	—	14	—
15	—	11	—
20	—	11	—
—	—	8	—

Élimination totale = 117 cc.

Coefficient diurétique, D = 1,4.

La diminution de la polyurie dans cette expérience semblerait pouvoir s'expliquer par le fait que l'animal, en raison du régime auquel il a été soumis, a perdu une grande partie de l'eau de ses tissus et ne peut en fournir assez pour que la polyurie s'élève à sa valeur habituelle. Mais cette explication est immédiatement mise en défaut si l'on étudie l'influence d'une seconde injection de solution sucrée, faite immédiatement après. Si l'explication était exacte, il ne devrait se produire à la seconde injection aucune diurèse: or, non seulement la polyurie se produit, mais elle s'élève même beaucoup plus haut que pour la première injection.

Ainsi, chez l'animal qui fait l'objet de l'expérience précé-

dente, on injecta après cessation de la sécrétion le même volume de la solution de sucre de canne, soit 80 cc. : l'élimination fut de 131 cc., ce qui donne pour D une valeur supérieure, 1,6. Une troisième injection de 35 cc. de la solution fit éliminer 75 cc. d'urine : dans ce dernier cas le coefficient diurétique s'élève à 2,1, soit à sa valeur normale.

Ces résultats, si particuliers, se répètent sans exception chez tous les animaux soumis aux mêmes conditions expérimentales. Il est difficile de s'en expliquer la raison ; j'ai cependant cru utile de les mentionner brièvement.

e) INFLUENCE DE L'ATROPINE ET DE LA PILOCARPINE. — On sait que l'atropine et la pilocarpine exercent sur les sécrétions en général une action antagoniste : l'atropine ralentit les sécrétions, la pilocarpine les exagère. Il était tout indiqué, sans d'ailleurs rien préjuger du mécanisme intime de l'action diurétique des sucres, de rechercher si l'influence de ces deux poisons était capable de modifier la polyurie produite par l'injection des solutions sucrées.

Le lapin jouissant normalement d'une résistance toute particulière à l'action de l'atropine, il faut pousser assez loin l'intoxication pour obtenir une diminution appréciable de la polyurie.

46^{me} Expérience. — Lapin, 2 kilog. 200. Injection intraveineuse de 6 centigr. d'atropine dans 15 cc. d'eau. Une demi-heure après, on injecte 88 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0, soit 10 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	. . .	30 centim. cubes
—	—	. . .	31 —
—	—	. . .	18 —
—	—	. . .	13 —
—	—	. . .	10 —

25	—	—	—	16	—
—	—	—	—	5	—

Elimination totale = 123 centim. cubes.

Coefficient diurétique $D = 1,3$.

47^{me} Expérience. — Lapin, 2 kilog. 550. Injection intraveineuse de 3 milligr. de pilocarpine dans 10 cc. d'eau. Salivation très abondante; accélération du cœur et de la respiration. Dix minutes après, on injecte 102 cc. de la solution de sucre de canne à 25 0/0, soit 10 grammes de sucre par kilogr.

10 minutes	Urine.	68 centim. cubes
—	—	63 —
—	—	36 —
—	—	22 —
—	—	17 —
—	—	13 —
20	—	17 —
—	—	15 —

Elimination totale = 251 centim. cubes.

Coefficient diurétique, $D = 2,5$

Ces deux expériences montrent que la polyurie provoquée par l'injection de la solution sucrée est influencée par l'atropine et par la pilocarpine. Le premier de ces deux poisons fait s'abaisser la valeur de D ; avec la pilocarpine, au contraire, ce coefficient s'élève au-dessus de sa valeur habituelle.

5° INFLUENCE DE L'ESPÈCE ANIMALE.

ACTION DIURÉTIQUE DES SUCRES CHEZ LE CHIEN. — J'ai donné plus haut (voir *Technique générale*) les raisons pour lesquelles le lapin doit être considéré comme l'animal de choix pour

l'étude méthodique de l'action diurétique des sucres. J'ai cependant fait chez le chien une série d'expériences, moins nombreuses sans doute, mais qui suffisent à vérifier, au moins dans leurs points essentiels, les conclusions formulées sur la valeur du coefficient diurétique et ses variations.

L'injection de 1 gr. de sucre par kilog. provoque chez le chien une augmentation très appréciable de la sécrétion urinaire : un chien de 7 kilog., à qui on avait injecté 7 gr. de saccharose en solution à 25 0/0, élimina, en une demi-heure, 38 cc. d'urine ; à partir de ce moment, la sécrétion était revenue à la normale.

Les expériences ci-dessous rapportées permettront d'étudier l'action diurétique exercée par différents sucres, glycose, saccharose, lactose, à des doses et des dilutions variables.

48^{me} *Expérience*. — Chien, poids 18 kilog. Cathétérisme vésical. Injection par la veine pédieuse de 720 cc. de solution de saccharose à 25 0/0, soit 10 gr. de sucre par kilog. L'injection dure 15 minutes. A partir du début, on recueille :

20 minutes	Urine.	390 centim. cubes
—	—	202 —
—	—	156 —
—	—	96 —
—	—	90 —
—	—	80 —
30	—	65 —
40	—	55 —

Elimination totale = 1134 cc.

Coefficient diurétique, $D = 1,4$

49° *Expérience.* — Chien. Poids 15 kilogr. Cathétérisme vésical.

Injection par la veine pédieuse de 150 cc. de la solution de saccharose à 50 0/0, soit 5 gram. de sucre par kilogr. L'injection dure 5 minutes. A partir du début, on recueille :

10 minutes	Urine.	65 centim. cubes
—	—	80 —
—	—	76 —
—	—	55 —
—	—	40 —
15	—	37 —
—	—	50 —
—	—	30 —
—	—	18 —
—	—	6 —

Elimination totale = 457 cc.

Coefficient diurétique, D = 3.

50° *Expérience.* — Chien. Poids 14 kilogr. 500. Cathétérisme vésical.

Injection par la veine pédieuse de 360 cc. de solution de glycose à 37 0/0, soit 8 gram. 4 de sucre par kilogr. L'injection dure 10 minutes. Depuis le début, on recueille :

10 minutes	Urine.	135 centim. cubes
—	—	240 —
—	—	164 —
—	—	100 —
—	—	45 —
—	—	30 —
20	—	29 —
Une heure	—	5 —

Elimination totale = 748 cc.

Coefficient diurétique, D = 2.

51^e *Expérience*. — Chienne, 9 kgr. Sonde dans la vessie (incision sus-pubienne). Injection par veine pédieuse de 180 cc. de solution de glycose à 25 0/0, soit 5 grammes de sucre par kgr.

15 minutes	Urine	85 centim. cubes	
—	—	47	—
—	—	34	—
35 —	—	58	—
—	—	35	—

Elimination totale = 259 cc.

Coefficient diurétique, D = 1,4.

52^e *Expérience*. — Chien, 11 kgr. Cathétérisme vésical. Injection de 220 cc. de solution de glycose à 50 0/0, soit 40 gr. de sucre par kgr. Durée de l'injection, 5 minutes; depuis le début, on recueille :

10 minutes	Urine	180 centim. cubes	
—	—	130	—
—	—	130	—
—	—	70	—
—	—	42	—
30 —	—	25	—

Elimination totale = 577 cc.

Coefficient diurétique, D = 2,5

53^e *Expérience*. — Chien, 13 kgr. Cathétérisme vésical. Injection par la veine pédieuse de 520 cc. de solution de lactose à 25 0/0, soit 10 gr. de sucre par kgr.

10 minutes	Urine	132 centim. cubes	
—	—	140	—
—	—	137	—
—	—	87	—
—	—	18	—
—	—	11	—
20 —	—	10	—
—	—	6	—

Elimination totale = 541 cc.

Coefficient diurétique, D = 4.

Il résulte de la simple lecture des tableaux d'expériences que la polyurie n'offre pas chez le chien la régularité qu'elle présente chez le lapin. Sans doute, ici encore, la sécrétion atteint sa valeur la plus élevée dès le début pour s'abaisser ensuite progressivement, mais il serait difficile d'en représenter la marche par une courbe mathématiquement construite, et cela, en raison des différences qui existent entre les résultats des diverses expériences.

La durée de l'élimination participe aussi à cette variabilité : elle est de 3 heures dans l'expérience 48, alors qu'elle est déjà terminée 90 minutes après l'injection, dans l'expérience 52.

Chez le lapin, les différents sucres : glycose, lactose, saccharose, ont un coefficient diurétique différent : chez le chien, au contraire, la valeur de D est sensiblement la même pour tous ces sucres et n'est guère supérieure à 1 pour les solutions à 25 0/0. Des expériences plus nombreuses amèneraient peut-être à constater des différences du même ordre que celles qui existent chez le lapin ; celles que je rapporte ne permettent pas de le faire.

Il est, par contre, facile de s'assurer que le coefficient diurétique subit, sous l'influence des modifications dans les doses

de sucre injecté et dans le titre des solutions, des variations du même sens que celles déjà signalées. Le coefficient diurétique s'élève lorsque la solution est plus concentrée : pour le saccharose, à 25 0/0, $D = 1,4$; à 50 0/0, $D = 3$ (expériences 48 et 49) ; pour le glycose, à 25 0/0, $D = 1$; à 37 0/0, $D = 2$, à 50 0/0, $D = 2,5$; d'autres expériences, qui ne sont pas rapportées ici, montrent que D n'est pas influencé par les modifications des doses injectées.

La polyurie provoquée chez le chien par l'injection de solutions sucrées ne peut cependant permettre une étude méthodique de l'action diurétique des sucres ; on ne saisit pas avec une netteté suffisante les différences qui existent entre les sucres au point de vue de l'intensité des propriétés diurétiques.

Dans une expérience, nous avons injecté *chez un canard* de 2 kilogrammes 80 cc. de solution de sucre de canne à 25 0/0. L'urine était recueillie au moyen d'une sonde introduite dans le cloaque après ligature du rectum : l'action diurétique se traduisit par l'élimination de 90 cc. d'urine (en 1 heure 3/4).

Du rapprochement de ces résultats, il ressort avec netteté que le coefficient diurétique d'un même sucre varie avec les diverses espèces animales. Aussi, dans la partie consacrée à la revue générale de l'action diurétique des sucres, nous retiendrons seulement les valeurs que le coefficient présente chez le lapin, le seul but des expériences précédentes étant de montrer que l'augmentation de la sécrétion sous l'influence des sucres se produit pour d'autres espèces animales.

CHAPITRE VI

ACTION DIURÉTIQUE D'AUTRES SUCRES

ERYTHRITE. — ARABINOSE. — ISODULCITE. — MANNITE.
DULCITE. — RAFFINOSE.

Toutes les substances dont nous allons maintenant nous occuper sont des sucres puisqu'elles ont comme caractère commun de posséder une saveur sucrée et de renfermer plusieurs fonctions alcool. Nous avons déjà donné les raisons pour lesquelles il nous a paru préférable de reporter ici l'étude de leurs propriétés diurétiques; rappelons seulement que, pour bon nombre d'entr'elles, on ne peut injecter des doses supérieures à 5 gr. par kgr. en raison de la valeur de leur équivalent toxique.

1° ERYTHRITE, $C^4H^{10}O^4$

Corps cristallisé, de saveur légèrement sucrée, très soluble dans l'eau, dénué de pouvoir rotatoire et ne réduisant pas la liqueur cupro-potassique. C'est un alcool tétrabasique.

54° *Expérience.* — Lapin, 2 kgr. 050. Injection de 40 cc. de solution d'érythrîte à 25 0/0, soit 5 grammes de sucre par kgr.

10 minutes	Urine	70 centim. cubes
—	—	23 —
—	—	20 —
15 —	—	23 —
—	—	12 —
20 —	—	11 —
—	—	7 —

Elimination totale = 166 cc.

Coefficient diurétique, D = 4,1.

Dans une autre expérience, l'injection du même volume de la solution à un lapin du même poids provoqua l'élimination de 157 cc. d'urine, ce qui donne pour D la valeur 3,9. Le coefficient diurétique moyen de l'érythrite est donc 4. Ces deux animaux sont morts dans les 24 heures après l'injection.

2° ARABINOSE, $C^5H^{10}O^5$

Aldéhyde de l'arabine, soluble dans l'eau et réduisant la liqueur de Fehling.

55^{me} Expérience. — Lapin, 1 kgr. 650. Injection de 32 cc. de solution d'arabinose à 25 0/0, soit 5 gr. de sucre par kgr.

10 minutes	Urine.	45 centim. cubes
—	—	22 —
—	—	13 —
15 —	—	14 —
—	—	9 —
—	—	5 —

Elimination totale = 108 cc.

Coefficient diurétique D, = 3,4.

Ici, comme pour l'érythrite, l'animal est mort dans les vingt-quatre heures qui ont suivi l'injection.

3° ISODULCITE, $C^6H^{12}O^5$, H^2O

L'isodulcité ou rhamnose est l'aldéhyde de l'alcool penta-valent la rhamnité ; c'est un méthylpentose réduisant la liqueur de Fehling.

56^{me} *Expérience*. — Lapin, 1 kgr. 950. Injection de 38 cc. de solution d'isodulcité à 25 0/0, soit 5 gr. de sucre par kgr.

10 minutes	Urine.	26	centim. cubes
15 —	—	17	—
20 —	—	17	—
30 —	—	12	—
45 —	—	16	—

Elimination totale = 88 cc.

Coefficient diurétique, D = 2,3.

L'animal meurt dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection.

4° MANNITE, $C^6H^{14}O^6$

J'ai employé dans ces expériences la mannite inactive. C'est un alcool hexabasique, de saveur sucrée et assez soluble dans l'eau. Je rapporte ci-dessous deux expériences, l'une à 5 grammes, l'autre à 10 grammes par kilogramme.

57^m Expérience. — Lapin, 1 kgr. 620. Injection de 66 cc. de solution de mannite à 25 0/0, soit 10 gr. de sucre par kgr.

10 minutes	Urine.	62 centim. cubes.
—	—	39 —
—	—	30 —
—	—	24 —
—	—	15 —
15 —	—	17 —
—	—	10 —

Elimination totale = 197 cc.

Coefficient diurétique, D = 3.

58^e Expérience. — Lapin, 2 kgr. 020. Injection de 40 cc. de la solution de mannite à 25 0/0, soit 5 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	53 centim. cubes.
—	—	26 —
—	—	23 —
—	—	20 —
—	—	20 —
—	—	14 —

Elimination totale = 156 cc.

Coefficient diurétique, D = 3,9.

La moyenne de ces expériences donne pour D la valeur 3,4 : on notera que D atteint son chiffre le plus élevé dans l'expérience à 5 grammes par kilogramme (expér. 58).

5° DULCITE, C⁶H¹⁴O⁶

C'est un alcool hexabasique, de saveur légèrement sucrée, peu soluble dans l'eau froide.

En raison de cette faible solubilité, l'expérience n'est pas facile à faire dans de bonnes conditions. L'expérience suivante montre cependant que ce sucre jouit, comme les autres, de propriétés diurétiques énergiques.

59° Expérience. — On dissout 10 grammes de dulcite dans 50 cc. d'eau salée (à 7 p. 1000) chaude. On fait l'injection à chaud. Un lapin de 2 kgr. 220 reçoit 36 cc. de cette solution.

10 minutes	Urine.	42 centim. cubes.
—	—	18 —
Une heure	—	45 —

Elimination totale = 105 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2,9$.

Dans une autre expérience, on avait dissous 12 grammes de dulcite dans 225 cc. de sérum artificiel. On injecta 70 cc. de cette solution à un lapin de 2 kilog. 200 ; l'élimination fut de 77 cc. en une heure. La dulcite est donc diurétique au même titre que les sucres précédemment étudiés.

6° RAFFINOSE, $C^{18}H^{32}O^{16}$

C'est un trihexose ; ses solutions ne réduisent pas la liqueur cupro-potassique. Il ne possède que de faibles propriétés diurétiques, ainsi que le montre l'expérience.

60° Expérience. — Lapin, 2 kilog. 450. Injection de 48 cc. de la solution de raffinose à 25 0/0, soit 5 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	18	centim. cubes
—	—	11	—
20	—	13	—

Elimination totale = 42 cc.

Coefficient diurétique, $D = 0,9$.

Le coefficient diurétique du raffinose est inférieur à l'unité, c'est-à-dire que l'élimination ne représente même pas le volume de liquide injecté.

Nous verrons par la suite à quelles considérations théoriques prête l'étude synthétique des résultats que nous venons de rapporter.

L'expérience suivante montre que le sucre interverti jouit, comme tous les autres, de propriétés diurétiques. Mais, en raison de sa toxicité, il ne saurait prêter à une étude méthodique de la diurèse produite par les sucres.

61^e *Expérience*. — Lapin, 2 kilogrammes. Injection de 49 cc. de solution de sucre interverti à 25 0/0, soit 6 grammes de sucre par kilogramme.

10 minutes	Urine.	40	centim. cubes
—	—	20	—
—	—	14	—
—	—	9	—
20	—	8	—
30	—	8	—

Elimination totale = 99 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2$.

CHAPITRE VII

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE SUCRES

L'étude des modifications circulatoires consécutives à l'injection intraveineuse des sucres, n'a donné lieu qu'à un très petit nombre de recherches expérimentales. Il est de tout intérêt d'être éclairé à ce sujet pour faire la part qui revient aux phénomènes circulatoires dans le mécanisme d'action diurétique des sucres. Aussi, je crois devoir relater brièvement les recherches que nous avons faites à ce sujet : les tracés sur lesquels sont basées nos conclusions seront publiés dans un mémoire spécial.

Les modifications circulatoires consécutives à l'injection intraveineuse de solutions sucrées avaient échappé à Moutard-Martin et Ch. Richet. Albertoni, qui, le premier, s'en est occupé (*Comptes rendus Acad. des Sc. de Bologne*, 1888, p. 116) a montré que le saccharose, le glycose, le maltose, le lévulose et le lactose produisent une légère élévation de la pression sanguine (de 15 à 20 millimètres de Hg) ; il y a en même temps accélération du pouls, sauf pour l'injection de lactose, qui diminue, au contraire, le nombre des battements cardiaques.

La méthode volumétrique a permis à Albertoni de constater que les volumes du rein et des membres augmentent considéra-

blement. La quantité de sang qui s'écoule par une veine, atteint le double de sa valeur première et ceci indique qu'il se produit une accélération notable de la vitesse de la circulation. Albertoni signale enfin l'augmentation d'amplitude de l'excursion systolique.

Se basant sur ce fait que la section des vagues, la section sous-bulbaire de la moelle ne modifient pas ces phénomènes, Albertoni conclut que l'augmentation de pression résulte du renforcement de la systole cardiaque, et l'accroissement du volume des organes, d'une action directe du sucre sur leurs vaisseaux.

En dehors d'une vérification expérimentale de l'effet presseur des injections de sucre, faite incidemment par Brasol (Leo. Brasol, *Archives de Dubois-Reymond*, 1884), il n'existe pas de recherche méthodique sur ce point. Notre but, en reprenant l'étude de ces phénomènes, a été d'en pousser plus loin l'analyse et d'expliquer, si possible, le mécanisme suivant lequel ils se produisent.

Les solutions de sucre, injectées par une veine périphérique, à la concentration de 50 0/0 et à doses variables, chez des chiens curarisés et soumis à la respiration artificielle, provoquaient une légère augmentation de la pression sanguine inscrite avec le kymographion. Mais le phénomène qui frappe le plus particulièrement, c'est l'augmentation d'amplitude des oscillations manométriques; entre les maxima systoliques et les minima diastoliques, existent des écarts de 5 à 4 centimètres de Hg, la valeur moyenne de la pression ne subissant qu'une très légère élévation. Par contre, la pression veineuse prise dans une veine périphérique (veine fémorale) et dans une veine centrale (veine cave inférieure) s'élève d'une façon très notable, jusqu'au quadruple de sa valeur primitive.

L'exploration plethysmographique des organes nous a montré que non seulement le rein et les membres, mais aussi le

cerveau, l'intestin, augmentent considérablement de volume et donnent un pouls d'une très grande amplitude.

Contrairement à l'opinion d'Albertoni, on n'observe pas d'accélération du pouls ; tout au contraire, le rythme des pulsations cardiaques est toujours notablement ralenti.

En mesurant la vitesse de la circulation non plus par la méthode du débit veineux, mais bien avec le stromuhr mis dans une artère, nous avons constaté qu'elle s'accélère jusqu'à atteindre le double de sa valeur initiale.

Après section des vagues, section sous-bulbaire de la moelle, destruction complète de la moelle, ces phénomènes persistent encore.

Avec ces données plus complètes, pouvons-nous comprendre le mécanisme suivant lequel se produisent les modifications circulatoires qui suivent l'injection de la solution sucrée ?

Le sucre exerce une action vaso-dilatatrice généralisée, qui résulte vraisemblablement d'une influence directe sur les petits vaisseaux. On sait, en effet, par les expériences de Munk, *Arch. de Virchow*, 1887, que, sur des reins isolés, dans lesquels on pratique une circulation artificielle, le débit veineux augmente quand on ajoute du sucre au sang.

La difficulté est précisément d'expliquer comment, malgré une dilatation générale de tous les petits vaisseaux, la pression sanguine maintient au moins sa valeur moyenne à son niveau primitif. Pour Albertoni, « l'augmentation de la pression artérielle dépend d'une action directe du sucre sur le cœur », *Archiv. Ital. de Biol*, 1891 ; cet expérimentateur attribue ainsi au sucre une action cardiaque dont il n'a nullement fait la preuve, car les tracés qu'il produit à l'appui de son affirmation ne sauraient entraîner la conviction. En réalité, nous avons toutes raisons pour mettre en doute cette « action directe du sucre sur le cœur ».

Sur des cœurs de tortues préparés pour une circulation

artificielle, nous n'avons jamais observé que l'addition de sucre au sang produisit des modifications appréciables du fonctionnement du cœur.

Sans doute, à l'appui de la conception d'une action directe du sucre sur le cœur, nous pourrions arguer de la persistance du renforcement systolique dans nos expériences de destruction complète de la moelle; on conçoit cependant que l'on puisse soulever de nombreuses objections, et ce n'est pas là, en somme, une démonstration définitive.

Sur un chien, chez qui M. le professeur-agrégé Delezenne avait, dans un tout autre but, pratiqué l'isolement cardio-pulmonaire par un procédé qui se rapproche de celui indiqué par Bohr et Enriquez, nous n'avons constaté aucune modification bien appréciable du tracé du cœur après l'injection de solution sucrée. Enfin, sur les cœurs isolés et irrigués suivant la méthode de Langendorff (1), nous n'avons jamais pu déceler une augmentation appréciable de la force des contractions sous l'influence du sucre.

Voici comment l'on peut, selon nous, relier entr'eux les différents phénomènes circulatoires consécutifs à l'injection de sucre :

« Le maintien de la pression artérielle à sa valeur normale est uniquement le résultat de l'augmentation de la masse sanguine en circulation (par suite du passage de l'eau des tissus dans le sang), et de l'augmentation du débit du cœur et de la vitesse de la circulation, ce qui compense la diminution des résistances périphériques. Les grandes oscillations de la pression qui correspondent aux systoles et diastoles cardiaques relèvent aussi des mêmes facteurs et il n'est nullement indispensable de faire intervenir une action directe du sucre sur le

(1) O. Langendorff. — Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. — Arch. de Pfüger. 1895.

myocarde pour expliquer ces phénomènes. En effet, l'écart considérable qui se montre entre le maximum systolique et le minimum diastolique de la pression artérielle trouve une interprétation facile, d'une part, dans l'augmentation de débit du cœur, d'autre part, dans l'extrême perméabilité des vaisseaux périphériques. En d'autres termes, l'action cardiaque n'est point primitive, mais subordonnée à la dilatation vasculaire et à l'augmentation de la masse sanguine en circulation » (Hédon et Arrous, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1899, page 642). A l'appui de cette manière de voir, nous avons apporté les résultats que fournit l'étude de l'action du sucre sur le cœur et le poumon isolés par un procédé que nous avons décrit dans tous ses détails (Hédon et Arrous, *Arch. de Pharmacodynamie*, volume VI, page 120, 1899).

Dans ces expériences, on voit les grandes oscillations de la pression se montrer encore, quoique réduites dans leur amplitude ; or, le territoire vasculaire intéressé par le sucre est, lui aussi, réduit puisqu'il n'est plus représenté que par les vaisseaux pulmonaires et coronaires. Si, dans le cas d'isolement cardio-pulmonaire selon le procédé de Bohr et Enriquez, ces phénomènes ne se produisent plus, c'est vraisemblablement en raison de la gêne notable de la circulation pulmonaire dans les expériences faites avec cette technique.

« En résumé, les phénomènes cardiaques qui s'expriment par une forte exagération de l'excursion des mouvements systoliques et diastoliques et qui assurément témoignent d'une notable augmentation du travail du cœur sont uniquement la conséquence des conditions mécaniques nouvelles créées par l'accroissement de la masse de liquide à mouvoir et l'élargissement des voies d'écoulement. Celles-ci sont primitives et dues à l'action directe du sucre ; l'effet cardiaque est secondaire et représente l'adaptation du cœur à ce régime circulaire particulier » (Hédon et Arrous, *loco citato*).

CHAPITRE VIII

REVUE GÉNÉRALE DE L'ACTION DIURÉTIQUE DES SUCRES

1° COMPARAISON ENTRE LES EFFETS DIURÉTIQUES DU GLYCOSE ET LES EFFETS DIURÉTIQUES DU NITRATE DE SOUDE

Notre intention n'est pas de procéder ici à une étude comparative complète entre les propriétés diurétiques des sucres et celles des autres diurétiques, mais simplement de préciser les conditions dans lesquelles cette étude comparative doit être faite. Il nous suffira, pour cela, de comparer la diurèse provoquée par les sucres à celle que produit l'injection de nitrate de soude. Il est évident, tout d'abord, qu'une substance ne doit être utilisée comme diurétique qu'à des doses notablement inférieures à la valeur de l'équivalent toxique ; il faut, de plus, employer des solutions telles qu'il ne se produise aucune destruction des globules. Nous avons déjà vu que, pour les sucres, on n'observe jamais le passage de l'hémoglobine dans l'urine ; nous savons, d'autre part, que pour la majorité d'entre eux l'équivalent toxique est très élevé, de sorte que les doses de 10 à 20 grammes par kilogramme laissent l'animal à l'abri de tout accident. Pour le nitrate de soude, la valeur de l'équivalent toxique oscille aux environs de 1 gramme par kilogramme chez le lapin ; l'expérience nous a appris que l'urine ne présente aucune trace de passage de l'hémoglobine lorsque la

solution est à 3 0/0 ; pour toutes les autres dilutions, 2,10, 25 0/0 la destruction globulaire est très intense et l'urine est fortement colorée par l'hémoglobine. L'expérience suivante se rapporte à l'injection chez le lapin de 0 gr. 7 de nitrate de soude en solution à 3 0/0.

62° *Expérience.* — Lapin, 2 kilog. 200. — Injection intraveineuse de 50 cc. de solution de nitrate de soude à 3 0/0, soit 0 gr. 7 de nitrate de soude par kilogramme.

10 minutes	Urine.		45	centim. cubes
—	—		27	—
—	—		15	—
15 —	—		15	—
—	—		13	—
20 —	—		12	—
—	—		6	—

Élimination totale = 133 cc.

Coefficient diurétique, $D = 2, 6$.

L'injection de 0 gr. 7 de nitrate de soude en solution à 3 0/0 suffit donc à provoquer une polyurie très abondante ; le coefficient diurétique atteint presque la valeur moyenne qu'il présente dans les cas d'injection de 10 grammes par kilogramme de glycose en solution à 25 0/0. Il ne faudrait évidemment pas, rapportant la valeur de l'élimination à la masse totale de substance injectée, raisonner de la façon suivante : 1 gramme de nitrate de soude provoquant une diurèse de même intensité que 10 grammes de glycose, le nitrate de soude est dix fois plus diurétique que le sucre. Un tel raisonnement ne serait licite que s'il était possible, avec le nitrate de soude, d'obtenir des diurèses dix fois plus considérables qu'avec les solutions sucrées. En réalité, il n'en est rien ; au-dessus de

0 gr. 7 par kilogramme, le nitrate de soude devient rapidement toxique et l'élimination est nulle ; d'autre part, avec des solutions d'un titre différent, telles que 2, 10, 25 0/0, les globules rouges sont détruits, et, de plus, dans aucun cas, l'élimination, dans mes expériences, n'a dépassé la valeur fournie par l'expérience précédente.

Dans les expériences 1 et 2, rapportées en tête de ce travail, le coefficient diurétique est aussi 2,6 ; en se basant sur cette seule donnée, il semble que l'on pourrait dire que 0 gr. 7 de nitrate de soude et 10 grammes de glycose s'équivalent comme diurétique. Mais, si nous évaluons la quantité de liquide soustraite à l'organisme dans l'un et l'autre cas, nous voyons qu'elle est seulement de 83 cc pour le nitrate de soude, alors qu'elle atteint et dépasse 150 cc. dans les expériences avec le glycose.

Il résulte de ces considérations que, pour des doses inférieures à l'équivalent toxique, le glycose est supérieur au nitrate de soude comme diurétique.

La même étude comparative devrait être poursuivie avec d'autres substances pour décider si le sucre est réellement le meilleur des diurétiques à employer en injections intraveineuses ; il nous suffit d'avoir indiqué les conditions dans lesquelles cette étude comparative doit être faite.

2^o ACTION DIURÉTIQUE DES DIFFÉRENTS SUCRES . REVUE D'ENSEMBLE

Nous avons vu dans les différentes parties de cet exposé que tous les sucres, depuis l'Erythrite jusqu'au Raffinose inclusive-ment, possèdent la propriété de provoquer la polyurie lorsqu'on les injecte dans le torrent circulatoire. La détermination du coefficient diurétique de chacune de ces substances nous a

permis de saisir les différences qui existent entre les sucres au point de vue de leur activité diurétique. Il convient maintenant de les réunir dans une vue d'ensemble et de poser les conclusions les plus importantes qui se dégagent de cette étude.

Le tableau suivant donne le poids moléculaire de chacun des sucres et, en regard, le coefficient diurétique moyen qu'ils possèdent lorsqu'on les injecte en solution à 25 0/0.

Sucres		Poids moléculaire	Coefficient diurétique moyen pour les solutions à 25 0/0
Erythrite	$C^4H^{10}O^4$	= 122	4,0
Arabinose	$C^5H^{10}O^5$	= 150	3,4
Mannite	$C^6H^{14}O^6$	= 182	3,2
Dulcité	$C^6H^{14}O^6$	= 182	2,9
Glycose	$C^6H^{12}O^6$	= 180	2,8
Lévulose	—	—	2,4
Galactose	—	—	2,4
Isodulcité	$C^6H^{12}O^5, H^2O$	= 182	2,2
Lactose	$C^{12}H^{22}O^{11}$	= 342	2,2
Saccharose	—	—	2,0
Maltose	—	—	1,9
Raffinose	$C^{18}H^{32}O^{16}$	= 504	0,9

Une première constatation s'impose : c'est que l'activité diurétique des sucres croît en raison inverse du poids moléculaire. L'érythrite, poids moléculaire 122, a pour coefficient diurétique 4 ; le glycose, poids moléculaire 180, donne pour D 2,8 ; le raffinose, dont le poids moléculaire est beaucoup plus élevé 504, a comme coefficient diurétique $D = 0,9$. Cette loi ne présente que quelques exceptions. C'est ainsi que des sucres de même poids moléculaire, glycose, lévulose, galactose, n'ont pas le même coefficient diurétique ; c'est ainsi que la mannite, dont le poids moléculaire est supérieur à celui du

glycose, présente, cependant, pour D une valeur plus élevée. La raison de ces faits doit-elle être recherchée, ainsi que nous l'avons avancé, M. Hédon et moi, dans les différences qui existent dans les quantités de sucre consommées par l'organisme pendant le temps de la diurèse ? Faut-il aussi faire jouer un rôle aux différences qui existent dans la constitution intime des divers sucres ? Les données fournies par cette étude ne sauraient permettre de trancher la question.

D'ailleurs, cette relation entre le poids moléculaire et l'activité diurétique des sucres ne paraît s'appliquer qu'aux seules substances que nous avons étudiées. L'alcool tribasique, la glycérine, ne produit pas, en effet, il s'en faut, une polyurie aussi intense que l'érythrite, comme nous nous en sommes assurés, M. Hédon et moi, par quelques expériences ; d'autre part, la dextrine jouit, comme l'avaient vu M.-Martin et Charles Richet, de propriétés diurétiques moins fortes que les sucres (*Archiv. de Physiol.*, 1881, page 35) ; dans une expérience, l'injection de 10 gr. par kilog. de dextrine amena chez le lapin une polyurie insignifiante avec destruction considérable des globules rouges.

Nous avons vu, en étudiant la toxicité des sucres, que l'équivalent toxique est d'autant plus élevé que le poids moléculaire l'est davantage. Du rapprochement de ces deux conclusions, il résulte que les sucres les plus diurétiques sont, en même temps, les plus toxiques.

Il existe entre les actions diurétiques des sucres et leur toxicité, d'une part, leurs propriétés osmotiques, d'autre part, une relation intéressante que nous avons signalée (Hédon et Arrous. Comptes rendus de la Société de Biologie, 11 novembre 1899 et Comptes rendus Acad. Sciences, 13 novembre). « L'activité diurétique des sucres, croît en raison directe de leur tension osmotique et en raison inverse de leur poids moléculaire. » Nous avons établi de plus que la valeur de l'équi-

valent endosmotique de ces substances, subit des variations de même sens que leur coefficient isotonique, en sorte que pour un sucre, l'équivalent endosmotique est d'autant plus faible, que le coefficient diurétique est plus élevé.

Toutes ces données devront évidemment entrer en ligne de compte, dans l'étude du mécanisme de l'action diurétique des sucres ; on peut en dire autant des conclusions qui se dégagent de nos recherches sur l'action cardio-vasculaire de ces substances.

Ceci nous amène loin de ces premiers essais d'interprétation du mécanisme de l'action diurétique des sucres, tel celui d'Albertoni, qui s'était demandé si la polyurie « ne résulte pas de l'irritation de la moelle allongée ». La voie dans laquelle il convient de s'orienter est toute différente. Sans doute, diverses lésions nerveuses, certains poisons, modifient l'intensité de la polyurie provoquée par les sucres ; mais il n'existe entre l'action diurétique des sucres et ces diverses conditions expérimentales aucune relation présentant le caractère de fixité de celle qui unit l'action diurétique aux propriétés osmotiques et au poids moléculaire de ces substances. Aussi est-ce de cette relation que devra surtout s'inspirer l'étude du mécanisme de l'action diurétique des sucres.

CONCLUSIONS

L'étude que nous avons faite de l'action diurétique des sucres et des variations qu'elle subit sous diverses influences ne saurait prêter à d'autre conclusion générale que la suivante : tous les sucres jouissent de propriétés diurétiques. Il faudrait ensuite reprendre systématiquement chacune des conditions dont nous avons étudié l'influence et rééditer, sans aucun profit d'ailleurs, des conclusions qui ont déjà été formulées et qui se dégagent avec une netteté absolue de la simple lecture des expériences. Aussi, je voudrais simplement reprendre ici rapidement les points essentiels de cette étude et insister sur les considérations qui peuvent justifier l'emploi des injections intraveineuses de solutions sucrées comme diurétique en thérapeutique.

Un premier point qu'il importe de ne pas oublier, c'est que les sucres, ceux-là surtout qui sont d'un usage plus habituel, ne sont toxiques qu'à des doses très élevées, à des doses notablement supérieures à celles qu'il est nécessaire d'injecter pour obtenir la polyurie. Le sucre de canne, le lactose, ne produisent aucun accident, ni immédiat, ni éloigné, lorsqu'on les injecte à la dose de 25 gr. par kgr.

La polyurie provoquée par les sucres présente certaines

particularités selon la dose employée, selon le titre de la solution.

Pour déterminer la diurèse sans déperdition de liquide par l'organisme, il faut s'adresser aux solutions diluées ; nous avons vu que, chez le lapin, l'injection de solution sucrée à 10 0/0 fait éliminer environ un volume de liquide égal à celui qui a été injecté. Avec les concentrations plus fortes, 25, 50 pour 100, on peut enlever à l'organisme des quantités plus ou moins fortes de liquide.

La polyurie provoquée par les sucres se produit avec toute son intensité quand l'injection est faite avec une très grande lenteur ; c'est même pour une pareille injection qu'il existe une plus exacte proportionnalité entre la quantité de sucre injectée et la valeur de l'élimination ; l'injection lente présente de plus l'avantage de diminuer la toxicité des solutions sucrées.

La polyurie provoquée par les sucres se produit après section de la moelle, après énervation des reins ; elle est donc, jusqu'à un certain point, indépendante des conditions d'innervation.

Lorsqu'on s'oppose à l'élimination du sucre par les reins (extirpation des reins, ligature du pédicule rénal), les sucres ne paraissent pas produire d'accidents. On sait, par contre, que les autres diurétiques sont rapidement toxiques si l'élimination par la voie rénale est empêchée.

Ces considérations suffisent, à notre avis, à justifier l'emploi en clinique de l'injection intraveineuse de sucres comme diurétique. Nous avons, avec le docteur Jeanbrau (1), pratiqué, dans deux cas, une injection de sérum artificiel renfermant des doses assez fortes de sucre de canne ou de lactose ; la

(1) Voir *Montpellier-Médical*, 12 novembre 1899.

polyurie s'est produite très rapidement et l'élimination a pu atteindre un chiffre très élevé, sans que nous ayons eu à observer d'accidents.

Il appartient à des recherches cliniques de fixer les indications de ce moyen thérapeutique, qui nous paraît pouvoir rendre des services dans certains cas qu'il conviendra de préciser.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 5 janvier 1900.
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil
de l'Université,
A. SABATIER.

VU ET APPROUVÉ
Montpellier, le 4 janvier 1900.
Le Doyen :
L. VIALLETON.

BIBLIOGRAPHIE

Voici les principales publications auxquelles on peut se rapporter dans l'étude de l'action diurétique des sucres en injections intraveineuses :

MOUTARD-MARTIN et CH. RICHEL :

Influence du sucre injecté dans les veines sur la sécrétion rénale. — Comptes rendus Acad. des Sc., 1879, t. LXXXIX, p. 107.

Contribution à l'étude des injections intraveineuses de lait et de sucre. — Comptes rendus Soc. Biol., 1879, p. 261.

Effets des injections intraveineuses de sucre et de gomme. — Comptes rendus Acad. des Sc., 1880, t. XC, p. 98.

De quelques faits relatifs à la sécrétion urinaire. — Comptes rendus Acad. des Sc., 1880, t. XC, p. 186.

Recherches expérimentales sur la polyurie. — Arch. de Physiol., 1881, t. VIII.

ALBERTONI :

Azione del glucosio sulla pressione sanguigna et sulla secrezione urinaria. — Giornale della R. Accademia di Med. di Torino, 1881, vol. XXIX, p. 178.

Centralblatt für Medicin. Wiss., 1883, p. 117.

Sul contegno et sull'azione degli zuccheri nell' organismo. — Memorie della R. Accademia della Scienze dell' Istituto di Bologna, 1888, t. IX, fasc. I, p. 111.

Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme. — Arch. Ital. de Biol., 1891, t. XV, p. 321.

I. MUNK :

Archiv. für path. Anat. und. Phys., 1887, t. CVII, p. 291.

LEO V. BRASOL :

Archives de Dubois-Reymond, 1884.

ARROUS :

Comptes rendus Soc. Biol., 11 novembre 1899.

HÉDON et ARROUS :

Comptes rendus Soc. Biol., 11 novembre 1899.

Comptes rendus Acad. des Sc., 13 novembre 1899.
